

PROGNOSTISCHE FAKTOREN
ZUR EINLEITUNG MIT PROSTAGLANDINEN

UND
VERLAUF VON FRUCHTWASSERMENGE UND ZERVIXLÄNGE
BEI EINER NICHT EINGELEITETEN, NATÜRLICHEN GEBURT

INAUGURALDISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES GRADES DES DOKTORS DER MEDIZIN
DES FACHBEREICHES MEDIZIN
DER JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIEßEN

VORGELEGT VON INES NORHAUSEN, GEBORENE KÜR TEN
AUS LANGENFELD (RHEINL.)

GIEßEN 2009

AUS DER FRAUENKLINIK GIEßEN

PROF. DR. MED. G. BRAEMS

UNIVERSITÄTSKLINIKUM GIEßEN UND MARBURG GMBH
STANDORT GIEßEN

Gutachter: Prof. Dr. G. Braems

Gutachter: Prof. Dr. Dr. h. c. H.-R. Tinneberg

Tag der Disputation: 13.05.2011

Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie war es, den Einfluss der verschiedenen prognostischen Faktoren, insbesondere die medizinischen Indikationen in Bezug auf eine erfolgreiche Einleitung mit Prostaglandinen zu untersuchen.

In dieser retrospektiven Studie wurden die geburtshilflichen Ergebnisse bei Geburtseinleitung an der Frauenklinik der Justus-Liebig-Universität Gießen erfasst.

Die Daten wurden aus den perinatologischen Erhebungsbögen, den Aufnahmebögen und den Geburtsprotokollen zusammengetragen. Die Untersuchung umfasste den Zeitraum vom 01.01.1995 bis 31.12.1999. In die Studie wurden alle mit Prostaglandin-Tabletten eingeleiteten Geburten ab der 37. SSW aufgenommen. Von der Studie wurden Mehrlingsschwangerschaften, primäre Sectiones, Beckenendlagen und antenatale Todesfälle ausgeschlossen. Insgesamt erfüllten 729 Patienten die Kriterien dieser retrospektiven Studie.

Aufgrund der Konsistenz, Länge, Dilatation und Position der Zervix und dem Höhenstand des vorangehenden Teils wurde ein Zervixscore nach Westin berechnet. Dieser ist dem Bishop-Score sehr ähnlich, erkennt aber bereits geringe Veränderungen der Zervixdilatation.

Die Gabe von Prostaglandin erfolgte bei unreifer Zervix. Der Zervix-Score wurde meistens während einer ambulanten Untersuchung vor der Einleitung bewertet. Eine 3mg PGE₂ Tablette wurde vaginal eingelegt, diese Gabe wurde bei Bedarf nach 8h wiederholt (in 47%).

Zeitpunkt Null war die Zeit der ersten PG-Gabe. Der Beobachtungszeitraum war 48h und der gewählte Endpunkt war das Ereignis Geburt. Die Geburt erfolgte vaginal oder falls indiziert per Kaiserschnitt.

Die Kaplan-Meier-Kurve und anschließender Log-Rank-Testing der Patienten mit einem frühzeitigen Blasensprung ergab ein kürzeres Intervall bis zur va-

ginalen Entbindung als bei anderen Schwangeren. Diese Schlussfolgerung stimmte auch, wenn die Kaiserschnittentbindungen in die Analyse mit einbezogen wurden (vaginale Entbindungen und Kaiserschnittentbindungen: hazard ratio=0,67, 95% CI=0,48 zu 0,82, P=0,0007; nur vaginale Entbindungen: hazard ratio=0,65; 95% CI=0,45 zu 0,80; P=0,0006). Patientinnen mit Diabetes haben ein kürzeres Intervall bis zur Entbindung als andere, wenn alle Entbindungen berücksichtigt wurden (hazard ratio=1,59; 95% Konfidenzintervall=1,05-2,06; P=0,02). Wenn aber nur die vaginalen Entbindungen berücksichtigt wurden, ergab sich ein gerade kein statistischer Unterschied (hazard ratio=1,48; 95% CI=0,96-2,03; P=0,077).

Anschließend wurde eine univariate Analyse in einem Cox-proportional-hazard-regression-Modell durchgeführt, um mögliche erklärende Variablen zu identifizieren. Dieser Untersuchung folgte eine multivariate Analyse in einem Cox-proportional-hazard-regression-Modell, um die unabhängige Beteiligung jeder dieser Variablen beurteilen zu können.

In der univariaten Analyse wurde der frühzeitige Blasensprung als eine mögliche erklärende Variable identifiziert. Andere mögliche erklärende Variablen waren der Zervix-Score, die Anzahl der verabreichten PG-Tabletten, die Anzahl der Schwangerschaften, die Schwangerschaftsdauer, der Body Mass Index, das Körpergewicht und Diabetes, wenn alle Entbindungen mit einbezogen wurden.

Die entscheidende multivariate Analyse offenbarte den frühzeitigen Blasensprung, den Zervix-Score, die Anzahl der verabreichten PG-Tabletten, die Anzahl der Schwangerschaften und die Schwangerschaftsdauer als signifikante erklärende Variablen für den Erfolg der Einleitung. Diabetes, der Body Mass Index und das Gewicht waren in der univariaten Analyse signifikant, aber in der entscheidenden multivariaten Analyse nicht.

Schlussfolgerung

Der frühzeitige Blasensprung war die einzige medizinische Indikation für eine Einleitung, die einen Einfluss auf den Erfolg einer Einleitung mit Prostaglandinen hatte. Andere signifikante erklärende Variablen waren der Cervix-Score, die Anzahl der Schwangerschaften, die Anzahl der verabreichten PG-Tabletten und die Schwangerschaftsdauer. Weitere Faktoren wie Diabetes, der Body Mass Index und das Körpergewicht waren nicht signifikant.

In einem zweiten Teil haben wir den Verlauf verschiedener möglicherweise prognostischer Faktoren, bezogen auf eine natürliche, nicht eingeleitete, Geburt, beobachtet. Besondere Aufmerksamkeit lag dabei auf der Verkürzung der Zervixlänge und der Abnahme des Fruchtwassers.

Die Frage war, ob es nicht-invasive Untersuchungsmethoden gibt, die eine zuverlässige Vorhersage über den spontanen Geburtsbeginn ermöglichen.

Material und Methode: In diese Studie wurden nur Patientinnen mit einer Übertragung aufgenommen, das heißt 40. SSW und mehr. Bei diesen Patientinnen wurde jeden zweiten Tag durch Ultraschall die Fruchtwassermenge evaluiert und die Cervixlänge gemessen.

Falls die Übertragung länger als 10 Tage über den errechneten Termin dauerte, wurde die Geburt für die Sicherheit des ungeborenen Lebens eingeleitet.

Das Patientenkollektiv umfasste 688 Patientinnen. Von diesen haben 547 vaginal und 141 per Kaiserschnitt entbunden.

In unserer retrospektiven Studie zeigte sich, dass die Abnahme des Fruchtwassers und der Cervixlänge, unabhängig von der Methode, nicht signifikant waren. Ursächlich scheint es daran zu liegen, dass das Patientenkollektiv durch den Anteil an spontanen Entbindungen nicht konstant war. Zusätzlich sind Messungenauigkeiten anzunehmen, aber beweisen kann man das nicht.

Fazit

In dieser retrospektiven Studie über das Thema Übertragung war es anhand von nicht-invasiv messbaren Variablen nicht möglich, eine Schlussfolgerung zu ziehen über den genauen Zeitpunkt der Geburt.

Abstract

Objective: Aim of the study was to examine the influence of the various medical indications on a successful induction of labor by prostaglandins and to determine the explanatory variables. Study design: Retrospective analysis of 729 pregnancies, which fulfilled following criteria: only one medical indication for induction, 37 completed weeks of gestation or more, alive singleton pregnancy with cephalic presentation and induction with prostaglandins locally. The chosen endpoint was delivery. Results: The Kaplan-Meier curves demonstrating the percentage of deliveries in function of the time interval from induction to delivery showed a significant longer time interval for those without prelabor rupture of membranes (PROM) than for those with PROM as indicated by log rank testing (vaginal deliveries and caesarean sections: hazard ratio=0.67, 95% CI=0.48 to 0.82, $P=0.0007$; vaginal deliveries only: hazard ratio=0.65; 95% CI=0.45 to 0.80; $P=0.0006$). In a similar way, those without diabetes had a shorter induction to delivery time interval than those with diabetes when all deliveries, including caesarean sections, were considered (hazard ratio=1.59; 95% CI=1.05 to 2.06; $P=0.02$), but there was a “borderline missed” statistical difference when only vaginal deliveries were considered (hazard ratio=1.48; 95% CI=0.96 to 2.03; $P=0.077$). Subsequently, univariate analysis in a Cox proportional hazards regression model was used to identify possible explanatory variables of the outcome, followed by multivariate analysis using the Cox proportional hazards regression model again in order to determine the independent contribution of each of these variables to the outcome. Uni- and multivariate analysis showed the cervix score, parity, the number of applied vaginal prostaglandin tablets, the gestational age and PROM to be significant explanatory variables of the induction to delivery time interval. Diabetes, body mass index and body weight were related to the outcome in a univariate analysis, but after adjustment in a multivariate analysis these variables were not significant. Conclusion: PROM was the only medical reason to influence the outcome of an induction with prostaglandins locally,

other significant explanatory variables were the cervix score, parity, the number of applied prostaglandin tablets and the gestational age, whereas other factors such as diabetes, body mass index and body weight were not significant.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abstract.....	V
Inhaltsverzeichnis	VII
1. Einleitung	1
1.1. Physiologie der Geburt.....	1
1.1.1. Morphologische Grundlagen	1
1.1.2. Biochemische Grundlagen.....	2
1.2. Geburtseinleitung.....	2
1.2.1. Definition	2
1.2.2. Geschichtliches zur Geburtseinleitung.....	3
1.2.3. Methoden der Geburtseinleitung	3
1.2.4. Indikationen zur Geburtseinleitung.....	7
1.3. Prostaglandine (PG)	12
1.3.1. Allgemeines.....	12
1.3.2. Bedeutung der PG in der Schwangerschaft	13
1.3.3. PG und PG-Derivate in Gynäkologie und Geburtshilfe	14
1.3.4. Systemische Wirkungen der PG und Kontraindikationen	15
1.3.5. Uterine Wirkungen der Prostaglandine.....	18
2. Fragestellungen	20
3. Material und Methode	21
3.1. Fragestellung 1.....	21
3.1.1. Patientenauswahl und Beobachtungszeitraum	21
3.1.2. Durchführung der Geburtseinleitung	21
3.1.3. Untersuchte Parameter	22
3.1.4. Übertragung.....	23
3.2. Fragestellung 2.....	26
3.2.1. Fruchtwassermessung.....	26
3.2.2. Messung der Zervixlänge.....	28
4. Ergebnisse.....	29

4.1. Fragestellung 1.....	29
4.1.1. Tabellen.....	30
4.2. Fragestellung 2.....	37
5. Diskussion	43
5.1. Fragestellung 1.....	43
5.1.1. Besprechung der prognostischen Faktoren	44
5.2. Fragestellung 2.....	46
6. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	51
6.1. Tabellen.....	51
6.2. Abbildungen	51
7. Diagramme.....	52
8. Literaturverzeichnis	53
9. Erklärung	57
10. Danksagung.....	58
11. Lebenslauf.....	59

1. EINLEITUNG

Schon seit Jahrhunderten suchen Geburtshelfer nach geeigneten Methoden, um Geburten aktiv einzuleiten, wenn dies aus medizinischer Sicht ratsam erscheint.

Trotz der Fortschritte in der Entwicklung risikoarmer und wirksamer Methoden zur Geburtseinleitung und der Verbesserung der Erkennung mütterlicher und fetaler Gefahrenzustände gibt es bezüglich der Einleitungsart und der Indikationsstellung noch kontroverse Ansichten. Auch die Beurteilung des geeigneten Einleitungszeitpunktes anhand des Bishop-Scores ist sehr subjektiv und bedarf einer objektiveren und sichereren Messmethode.

Diese Arbeit soll die Effektivität der Geburtseinleitungen an der Frauenklinik der Justus-Liebig-Universität Gießen in den Jahren 1995 – 1999 analysieren und Stellung zu folgenden Fragen nehmen:

- Wie zuverlässig ist der Bishop-Score bezüglich der Vorhersage des Erfolges der Einleitung?
- Inwiefern ist der Erfolg einer Geburtseinleitung abhängig von den unterschiedlichen Indikationsstellungen?
- Wie wirken sich Parität, Schwangerschaftswoche, Alter der Mutter und die verschiedenen Indikationsstellungen auf den Erfolg der Einleitung aus?

1.1. PHYSIOLOGIE DER GEBURT

1.1.1. MORPHOLOGISCHE GRUNDLAGEN

Im Verlauf der Schwangerschaft findet im Corpus uteri eine starke Zytoplasmavermehrung statt, die Gesamtmasse des Myometriums erhöht sich um den Faktor 30-60 auf 1000-1500 g. Am Ende der Schwangerschaft bildet das Myometrium den Geburtmotor und ist verantwortlich für die rhythmische Wehentätigkeit (14). In der Zervix dagegen ist keine Zytoplasmavermehrung

nachzuweisen, hier sind vor allem Kollagenfasern vorhanden, die den Verschluss der Gebärmutter gewährleisten.

Die Reifung der Zervix beginnt ca. 4 Wochen vor dem Geburtstermin und zeigt sich in einer zunehmenden Auflockerung des Gewebes, einer Verkürzung der Zervix, einer Positionsänderung im kleinen Becken und einer langsam fortschreitenden Muttermundseröffnung. Diese Reifungsperiode geht in der Regel bei einer Muttermundsdilatation von 2-3 cm in die eigentliche aktive Geburtsphase über (15).

1.1.2. BIOCHEMISCHE GRUNDLAGEN

Insgesamt lassen sich die biochemischen Veränderungen zur Zervixreifung folgendermaßen zusammenfassen:

- Anstieg des Wassergehalts um 4-6%
- Zunahme der Kollagenlöslichkeit
- Zunahme der Glykosaminoglykane
- Veränderung in der qualitativen Zusammensetzung der Proteoglykane (Chondroitin-4-, Chondroitin-6- und Dermatan-sulfat nehmen um 40% ab, dagegen nimmt Hyaluronat um 30-75% und der Keratangehalt noch stärker zu. (15))

1.2. GEBURTSEINLEITUNG

1.2.1. DEFINITION

Unter Geburtseinleitung versteht man sowohl die künstliche Auslösung von Kontraktionen am wehenlosen Uterus als auch die Öffnung des inneren Muttermundes. Das Ziel ist die regelmäßige koordinierte Wehentätigkeit und die Geburt des Kindes.

1.2.2. GESCHICHTLICHES ZUR GEBURTSEINLEITUNG

Im Laufe der Jahrhunderte gab es verschiedenste Methoden zur Geburtseinleitung, so gab man z.B. im 15. und 16. Jahrhundert den Schwangeren einen Trank aus weißem Ambra in Weißwein oder in Wasser aufgelöste und gefilterte Schwalbennester zu trinken. Auch gab man ihnen Wacholderbeeren mit Zimt und Rizinusöl.

Im 17. und 18. Jahrhundert bestrich man Zervix und Vagina mit in warmem Mandelöl getränktem Federwedel.

Seit dem 18. Jahrhundert erkannte man den Wert der Blasensprengung für die Geburtseinleitung. Dies geschah damals manuell durch Hineinstoßen des Fingers oder durch Quetschung zwischen Daumen und Zeigefinger.

Am Anfang des 20. Jahrhunderts dehnte man die Zervix und das untere Uterinsegment physikalisch mit wasserfüllbaren Beuteln, Gazepäckchen, Dehnungssonden, Laminariastiften zum Einführen und Bougieren und durch manuelle Dehnung der Zervix und Strippen der Eihäute.

1.2.3. METHODEN DER GEBURTSEINLEITUNG

1.2.3.1. AMNIOTOMIE

Die Amniotomie ist die bewährteste der frühen Methoden zur Geburtseinleitung und war lange Zeit, v.a. in Verbindung mit der Oxytocin-Infusion, das Standardverfahren der Geburtseinleitung. Auch heute noch kommt sie zusammen mit der Oxytocin-Infusion bei reifem Muttermundsbeurteilung zur Anwendung. Je reifer der Muttermund, desto stärker nimmt die Wirksamkeit der Uterusaktivität zu. Eine Amniotomie während der Geburt durchgeführt hat keinen signifikanten Einfluss auf die Uterusmuskulatur (22). Als mögliche Risiken stehen die Infektion von Mutter und Kind und die evtl. notwendige operative Entbindung im Vordergrund. Ferner sind der Nabelschnurvorfal,

frühe Dezelerationen im CTG und der Wegfall der mechanischen Pufferfunktion der Fruchtblase für den kindlichen Kopf zu nennen.

1.2.3.2. OXYTOCIN

Oxytocin ist ein Octapeptid, das im Hypothalamus synthetisiert und im hinteren Hypophysenlappen gespeichert wird. Im Gegensatz zu den Prostaglandinen gelangt es als Hormon über die Blutbahn zu den Endorganen. Die Struktur des Oxytocins ähnelt anderen Hormonen der Neurohypophyse, unter anderem dem antidiuretischen Hormon (ADH). Dies erklärt warum Oxytocin auch eine geringe antidiuretische Wirkung hat (24). 1906 berichtete Sir Henry Dale erstmals über den Einfluss des Oxytocins auf die glatte Muskulatur des Uterus. Die weitere Entwicklung des Oxytocins geht aus folgender Tabelle hervor:

TABELLE 1: ENTWICKLUNG DES OXYTOCINS (25)

Jahr	Entdecker	Ereignis
1906	Henry Dale	HHL-Extrakt
1910	Foges	Anwendung von HHL-Extrakt zur Blutstillung in der Nachgeburtsperiode (i.m., s.c.)
1911	Hofbauer	HHL-Extrakt zur Therapie der Wehenschwäche
1922	Watson	Erstmalige Geburtseinleitung mit HHL-Extrakt
1927	Hofbauer	HHL-Extrakt als Nasentropfen
1928	Kamm	Erstmalige Separation des HHL-Extraktes in ADH und Oxytocin
1943	Page	Gereinigtes Oxytocin als Tropfinfusion
1948	Theobald	Gereinigtes Oxytocin als standardisierte Tropfinfusion
1949	Theobald	Amniotomie und Oxytocin-Tropfinfusion: Die Basis der klassischen Geburtseinleitung
1953	Tuppy Duvigneaud	Aufklärung der chemischen Struktur des Oxytocins
1956	Boissonas	Nobelpreis für die technische Synthese des Oxytocins
1968	Turnbull	Einführung der Applikation von titrierten Oxytocin-Dosen unter geburtshilflichem Monitoring als Grundlage für die moderne Geburtsmedizin

Oxytocin erwies sich intravenös appliziert als wirksames und gut steuerbares Medikament in der Geburtshilfe. Andere Applikationsformen (oral, buccal, intranasal, intramuskulär) wurden bald verlassen. Der Grund dafür war die schlechte Steuerbarkeit und das daraus resultierende hohe Risiko der Überstimulierung des Uterus, mit konsekutiver Uterusruptur und intrauterinem Fruchttod.

Oxytocin stimuliert die Prostaglandin-Synthese in Dezidua und Amnion und stimuliert das Myometrium, wobei die Sensibilität des Myometriums gegenüber Oxytocin individuell unterschiedlich ist. Heute wird es zur Geburtseinleitung bei reifem Muttermundsbefund und zur Wehenverstärkung eingesetzt. Es werden 3-6 I.E. Oxytocin in 500 ml 5%iger Glukoselösung intravenös in ansteigender Dosierung gegeben.

Die Geburtseinleitung mit Oxytocin bei unreifem Muttermundsbefund führt zu verlängerten und unproduktiven Wehen. Die mütterliche und kindliche Morbidität bei Geburtseinleitung mittels Amniotomie und Oxytocin i.v. ist umgekehrt proportional dem Reifegrad der Zervix zum Einleitungszeitpunkt.

Nebenwirkungen bei der Applikation als intravenöse Infusion sind dosisabhängig und bestehen in der Dauerkontraktion des Uterus, der Erhöhung des Basaltonus, in pathologischen Wehenbildern wie Tachysystolie und unkoordinierten Wehen, in überstürzten Geburten und in der Uterusruptur.

1.2.3.3. PROSTAGLANDINE (PG)

Bereits im 17. Jahrhundert kamen die Prostaglandine schon zur praktischen Anwendung. Mertens berichtete 1671 in seiner „Reise nach Grönland“ von schwangeren Eskimofrauen, die das Fett aus Eisbärenklauen, welches reich an Prostaglandinen ist, heraus schmolzen, es während der Geburt verzehrten und dadurch den Geburtsvorgang beschleunigten. Von den Amazonas-Indianern ist bekannt, dass sie den Koitus dazu benutzten, um Wehen auszulösen.

1930 entdeckten die beiden Gynäkologen Kurzrock und Lieb, dass isolierte Uterusmuskelfasern auf menschliche Samenflüssigkeit mit starker Kontraktion oder Relaxation reagierten (15). 1933/34 wurden die Ergebnisse von Goldblatt in England und v. Euler in Schweden bestätigt. 1935 prägte v. Euler den endgültigen Namen „Prostaglandin“, in der Annahme, dass die Substanz vor allem in der Prostata gebildet wird. Die weitere Entwicklung der Prostaglandine und die Entwicklung der klinischen Anwendung gehen aus Tabelle 2 hervor.

TABELLE 2: ENTWICKLUNG DER PROSTAGLANDINE (25)

Jahr	Entdecker/Person	Ereignis
1930	Kurzrock Lieb	Erkenntnis, dass die Samenflüssigkeit isolierte Uterusmuskelfasern zur Kontraktion bringt
1933	Goldblatt v. Euler	Bestätigung der Ergebnisse; Namensgebung der Prostaglandine
1957	Bergström	Isolierung von kristallinem PGE ₂ und PGF _{2α} aus Samenbläschen von Schafen
1962	Bergström	Aufklärung der chemischen Struktur der Prostaglandine
1965	Änggard	Biosynthese der Prostaglandine aus mehrfach ungesättigten C-20 Fettsäuren
1968	Karim	PGE ₂ und PGF _{2α} werden erstmals zur intravenösen Geburtseinleitung verwandt.
1969	Embrey	Entdeckung der zervixreifenden Wirkung der Prostaglandine bei i.v.-Infusion
1970	Karim Bygdeman	Erste Aborteinleitung mit Prostaglandinen als i.v.-Infusion
1973	Lippert	Erste lokale Prostaglandin-Applikation als Gelform extraamniotisch bei missed abortion mit signifikant verminderten Nebenwirkungen
1975	Kühnle	Prostaglandine als Gel intrazervikal bei der Abruption zur Vermeidung dilatationsbedingter Zervixläsionen
1978	Kennedy	Prostaglandine als Gel intrazervikal zur Geburtseinleitung
1985		Zulassung der PGE ₂ -Vaginaltablette zur Geburtseinleitung durch das BGA
1990		Zulassung des PGE ₂ -Gels zur intrazervikalen Geburtseinleitung bei unreifer Zervix durch das BGA

Nach dem Jahre 1970 folgte eine Phase des Experimentierens, um die optimale Applikationsform und adäquate Dosis zu finden. Da die intravenöse Zufuhr von PG mit einer hohen Rate systemischer Nebenwirkungen einherging (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und lokale Reizung an der Injektionsstelle) und da PG lokale Gewebsmediatoren sind, wurden viele Versuche unternommen, PGE₂ lokal (intravaginal, intrazervikal, extraamnial) zu applizieren. Mit dieser Applikationsform kann die Dosis und damit auch die Wirkung im Bereich der Zervix wesentlich gesteigert werden, ohne dass der Gesamtorganismus stark belastet wird. Die systemischen Nebenwirkungen werden so deutlich reduziert.

PG sind zur Geburtseinleitung vor allem bei unreifem Muttermundsbefund geeignet. Sie regen nicht nur die Wehentätigkeit an, sondern führen auch zu einer Reifung der Zervix, d.h. zu einer Erweichung und Verkürzung der Zervix und zur Öffnung des Muttermundes.

1.2.4. INDIKATIONEN ZUR GEBURTSEINLEITUNG

Die Beendigung der Schwangerschaft ist dann indiziert, wenn dadurch für Mutter und Kind ein besseres perinatales Ergebnis erreicht werden kann als durch eine abwartende Haltung.

Eine medizinisch begründete Indikationsstellung ist notwendig, da die Geburtseinleitung weder für das Kind noch für die Mutter risikolos ist. Es muss aber auch berücksichtigt werden, dass in Abhängigkeit von der Indikation durch die medikamentöse Einleitung eine iatrogene Pathologie (z. B. uterine Überstimulation mit intrauteriner Asphyxie, Uterusruptur) ausgelöst werden kann. Dies führt dann zu einem notfallmäßigen Kaiserschnitt mit evtl. schlechtem fetal outcome. Die Schwangere ist stets über die indikationsbezogenen Risiken der Geburtseinleitung aufzuklären.

Grundsätzlich kann zwischen mütterlicher und kindlicher Indikation unterschieden werden, wobei allerdings bei einer mütterlichen Erkrankung meist

sekundär eine Gefährdung des Feten vorliegt. Als fetale Indikationen gelten z. B. Morbus haemolyticus neonatorum, intrauterine Wachstumsretardierung oder ein pathologisches antenatales CTG. Wichtige mütterliche Indikationen stellen Übertragung, vorzeitiger Blasensprung, Schwangerschaftsbedingte Hypertonie und Diabetes mellitus dar.

1.2.4.1. ÜBERTRAGUNG

Die Überschreitung des errechneten Geburtstermines um 7-10 Tage tritt bei ca. 10% aller Schwangerschaften auf. Ziel der Geburtseinleitung bei der Terminüberschreitung ist die Vermeidung einer „echten“ Übertragung. Die Gefährdung des Kindes bei Übertragung hat sich als Folge von Involutionsercheinungen an der in ihrer Lebenszeit begrenzten Plazenta erwiesen (15). Daher geht man heute davon aus, dass die Gefahren der Übertragung mit denen der Plazentainsuffizienz gleichzusetzen sind (15).

Außerdem geht die Übertragung einher mit fetaler Dysmaturität, Abnahme des subkutanen Fettgewebes und einer hohen Rate an makrosomen Kindern, wodurch es zu Geburtskomplikationen aufgrund der anatomischen Missverhältnisse und zu Schulterdystokien kommen kann (25). Die perinatale Mortalität ist um 1,5-1,8fach höher als bei einer Termingeburt. Ebenso steigt die Sectiorate an mit einem hohen Anteil notfallmäßiger Kaiserschnitte infolge intrauteriner Asphyxien an (25).

Als absolute Übertragung wird ein Überschreiten des errechneten Termins von 14 Tagen und mehr bezeichnet (15). Die Gefährdung des Kindes nimmt zu diesem Zeitpunkt dramatisch zu, was sich in einem steilen Anstieg der Inzidenzen von pathologischen CTG-Verläufen und grünem Fruchtwasser zeigt. Die Grünfärbung des Fruchtwassers resultiert aus dem Mekoniumabgang und stellt eines der klassischen Asphyxiezeichen dar. Der Mekoniumabgang ist das Ergebnis einer stattgefundenen hypoxischen Störung, die zur Hyperperistaltik des Darmes geführt hat (15).

Die Plazenta kommt immer mehr an die Grenze ihrer Leistungsfähigkeit, so dass sie nicht mehr in der Lage ist, bei zusätzlicher Belastung in Form von Geburtswehen den notwendigen Gasaustausch zu gewährleisten. Als Folge davon sinkt die Chance für eine vaginale Entbindung, während die Sectiofrequenz steil ansteigt.

Nach Goeschen (15) erscheint ein längeres Zuwarten als 10 Tage nach Überschreiten des Geburtstermins medizinisch nicht sinnvoll. Außerdem sollte ab dem errechneten Termin das fetale Befinden zweitägig kardiotokographisch überwacht und der Portiobefund kontrolliert werden. Durch wichtige Überwachungsmethoden wie Sonographie, Kardiotokographie und Amnioskopie ist es möglich, fetale Gefahrensituationen zu erkennen und die Entscheidung zur Schwangerschaftsbeendigung zu treffen.

1.2.4.2. HYPERTENSIVE SCHWANGERSCHAFTSERKRANKUNGEN

Bei hypertensiven Schwangerschaftskomplikationen gilt die Beendigung der Gravidität als die einzige kausale Therapie. Dabei muss individuell in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung und dem Reifezustand des Kindes die Indikation zur Geburtseinleitung gestellt werden (11).

Das Risiko für das Kind besteht in der Entwicklung einer Plazentainsuffizienz mit der Gefahr des intrauterinen Wachstumsstillstandes und der intrauterinen Asphyxie des Kindes. In schweren Fällen kann es zu einem intrauterinen Fruchttod kommen.

Die schwangerschaftsbedingte Hypertonie kann übergehen in die Präeklampsie, Eklampsie und letztendlich in das HELLP-Syndrom, wobei die Übergänge von leichten zu schweren Verlaufsformen fließend sind und innerhalb von Stunden ablaufen können. Daher ist eine intensive Überwachung von Mutter und Kind notwendig. Wenn keine hypoxische Gefährdung des Feten vorliegt, kann ab der 36. SSW mit PG eingeleitet werden, besonders dann, wenn Hinweise auf ein verzögertes intrauterines Wachstum des Kindes vorliegen. Nach Rath stellt das HELLP-Syndrom keine Indikation zur Geburtsein-

leitung dar. In diesem Fall sollte unverzüglich eine Sectio caesarea durchgeführt werden.

1.2.4.3. VORZEITIGER BLASENSPRUNG

Der vorzeitige Blasensprung ist als Abgang von Fruchtwasser vor Beginn regelmäßiger Wehentätigkeit definiert. Er kommt in 2,7-33%, durchschnittlich in 11% aller Geburten vor (15).

Die Gefahr für die Mutter besteht in der Entwicklung einer aufsteigenden Infektion mit nachfolgendem septischem Verlauf. Dabei spielt die Dauer der Latenzphase vom Zeitpunkt des Blasensprungs bis zur Entbindung eine entscheidende Rolle (15). Nach 9stündigem Intervall kommt es schon zu einer signifikanten Zunahme der Keimbesiedelung des Fruchtwassers und bei einer Latenzzeit von 24 Stunden fand Gosselin in 74% der Fälle Bakterien (15).

Die Gefahren für das Kind sind vor allem die intrauterine Infektion sowie eine durch den Blasensprung ausgelöste Frühgeburt. In den ersten 24 Stunden nach einem Blasensprung weisen 2-4% der Kinder eine Infektion auf, nach 48 Stunden sind schon ca. 20% infiziert und danach steigt das Infektionsrisiko noch rapider an (15).

Eine Antibiotikaphylaxe beim vorzeitigen Blasensprung zur Verhinderung der aufsteigenden Infektion hat sich nicht bewährt (15). Außerdem muss dann mit einer Selektion resistenter Keime gerechnet werden (15).

Das therapeutische Vorgehen richtet sich nach dem Gestationsalter. Bei vorzeitigem Blasensprung vor der 34. SSW sollte zugewartet und eine Lungenreifinduktion durchgeführt werden. Auch eine prophylaktische Antibiotikagabe scheint hier sinnvoll zu sein, wobei eine uneingeschränkte Empfehlung noch nicht gegeben werden kann.

Tritt das Ereignis nach der 34. SSW ein und kommt es nicht zu einem spontanen Einsetzen der Wehentätigkeit, so sollte die Geburt eingeleitet werden. Die PG stellen gerade bei unreifem Muttermundsbefund eine geeignete Einlei-

tungsmethode dar (15,11). Nach Rath besteht kein Grund zu der Annahme, dass durch die Applikation von PG eine uterine Infektion begünstigt wird (11), allerdings sollte die Häufigkeit vaginaler Untersuchungen reduziert werden (17).

1.2.4.4. DIABETES MELLITUS

Eine weitere Indikation zur Geburtseinleitung kann der Diabetes mellitus darstellen, der je nach Ausprägung der diabetogenen Stoffwechsellage eine vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft erfordert. Durch sorgfältige Einstellung des Blutzuckerspiegels und durch konsequente Überwachung und Betreuung der Diabetikerin in der Schwangerschaft, unter der Geburt und im Wochenbett konnte das mütterliche sowie auch das kindliche Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko deutlich gesenkt werden (15). Auch das Risiko der bei Diabetes häufig vorkommenden Makrosomie kann durch die Behandlung des Diabetes mit Insulin gesenkt werden.

Wegen der Gefahr des intrauterinen Fruchttodes wurde früher von den meisten Autoren empfohlen, die Schwangerschaft vorzeitig, im Durchschnitt zwischen der 36. und 37. SSW, zu beenden, wobei allerdings die Unreife des Kindes drohte (15). Bei gut eingestellter Stoffwechsellage und bei ansonsten komplikationslosem Schwangerschaftsverlauf geht man heute dazu über, die Entbindung möglichst nahe an den Termin heran zu schieben.

Die vorzeitige Entbindung wird nur noch unter bestimmten Bedingungen durchgeführt, wobei hinsichtlich des Entbindungszeitpunktes individuelles Vorgehen erforderlich ist:

- bei ungünstiger Anamnese
- bei labiler, schwer einstellbarer Stoffwechsellage mit Hinweisen auf eine Makrosomie
- bei zusätzlichen Schwangerschaftskomplikationen wie der intrauterinen Wachstumsretardierung, der Gestose oder dem vorzeitigen Blasensprung
- bei Anzeichen der intrauterinen Gefährdung des Kindes im CTG bzw. bei grünem Fruchtwasser (15).

Eine Übertragung sollte jedoch nicht riskiert werden, da sie das Risiko für eine Plazentainsuffizienz noch erhöhen würde.

Hinsichtlich der Entbindungsart sollte eine vaginale Entbindung angestrebt werden, um die bei Diabetikern häufigen Wundheilungsstörungen und Infektionen nach Operationen zu vermeiden. Nach Goeschen liegt die Sectionrate beim Diabetes mellitus trotz der intensiven Bemühung um vaginale Geburtsbeendigung mit 20-50% noch sehr hoch. Somville berichtet, dass bei Diabetikern am Termin häufig Befunde einer geburtsunreifen Zervix vorliegen. In diesen Fällen führt ein Zervixpriming mit PG zu einer deutlichen Abnahme der Schnittentbindungen ohne zusätzliche Gefährdung des Kindes (15).

1.3. PROSTAGLANDINE (PG)

1.3.1. ALLGEMEINES

Die natürlichen PG stellen eine Gruppe ungesättigter C₂₀-Fettsäuren dar, die aus einem Zyklopentanring mit 2 Seitenketten zusammengesetzt sind. Nach der Substitution am Fünfring mit Oxo- und Hydroxygruppen werden sie in die Gruppen A-F eingeteilt.

Sie können von allen Zellen des Körpers mit Ausnahme der Erythrozyten und Lymphozyten gebildet werden. Sie wirken lokal als Gewebsmediatoren, werden nicht gespeichert, sondern auf einen Reiz hin neu synthetisiert (25).

1.3.2. BEDEUTUNG DER PG IN DER SCHWANGERSCHAFT

In der Gynäkologie spielen vor allem PGE und PGF eine Rolle. Während der Schwangerschaft kommt es beim Kind in Terminnähe zu einem Anstieg der PGE-Spiegel auf das 2-3fache, bei der Mutter dagegen nimmt der PGF- und PGE-Gehalt erst unter der Geburt stark zu. Die Produktionsrate von PGE liegt immer über der von PGF, allerdings nimmt die Konzentration von PGF in den letzten Wochen vor der Geburt zu, so dass das Verhältnis von PGE zu PGF in Terminnähe zugunsten des PGF ansteigt. Dies scheint eine wichtige Rolle bei der Geburtsauslösung zu spielen (15).

Während das PGE₂ sowohl auf die Kontraktilität des Myometriums als auch auf die Zervixreifung einen Effekt zeigt, wirkt das PGF_{2α} vermehrt auf die rasche Tonisierung und Kontraktion des Uterus und weniger auf die Zervixreifung. Hinzu kommt, dass PG die Ausbildung von Interzellularbrücken (gap junction) zwischen den Myometriumzellen bewirken und so die Erregungsausbreitung am Uterus verbessern.

Die Freisetzung der Arachidonsäure aus den Phospholipiden erfolgt durch Aktivierung der Phospholipase A₂ (s.o.). Myometrium und Chorion besitzen im Gegensatz zu Dezidua und Amnion geringere Konzentrationen der Phospholipase. Sie kommt in inaktiver Form sowohl in Lysosomen als auch gebunden an Zellmembranen vor. Es wird vermutet, dass in der Stabilisierung bzw. in der Auflockerung der Lysosomen der Kontrollmechanismus der uterinen PG-Synthese zu suchen ist (15).

Goeschen (15) geht davon aus, dass eine Degeneration der Lysosomen im Uterusmyometrium verantwortlich ist für die Freisetzung von PG und für die Zunahme der Uterusmotilität unter der Geburt.

Außerdem nimmt die Ansprechbarkeit des Myometriums auf PG mit dem Gestationsalter zu, so dass in der Frühschwangerschaft deutlich höhere PG-Konzentrationen zur Auslösung von Wehen erforderlich sind als in der Spätschwangerschaft.

Oxytocin und PG beeinflussen sich gegenseitig. Oxytocin aktiviert die PG-Synthese in Abhängigkeit von steigenden Östrogen- und abfallenden Progesteron-Spiegeln und PG erhöhen wiederum die Empfindlichkeit des Uterus gegenüber Oxytocin.

1.3.3. PG UND PG-DERIVATE IN GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE

Als native PG kommen in der Gynäkologie und Geburtshilfe vor allem PGE₂ und PGF₂ α zur Anwendung, wobei PGF₂ α heute überwiegend nur noch bei einer Atonie post partum angewandt wird. Bei PGF₂ α handelt es sich um die reduzierte Form des PGE₂. Es löst im Fundus und Corpus uteri Kontraktionen aus und zeigt keinen oder nur gering kontrahierenden Effekt auf das untere Uterinsegment. Aufgrund der fehlenden zervixerweichenden Wirkung sollte es heute auch nicht mehr zur Zervixreifung eingesetzt werden.

PGE₂ dagegen ist das Mittel der Wahl zur medikamentösen Zervixreifung, es stimuliert die Muskulatur von Fundus und Corpus uteri und hat zusätzlich eine reifende Wirkung auf die Portio.

TABELLE 3: ÜBERSICHT PG UND PG-DERIVATE

Prostaglandine/ Derivate	Charakteristika
1.Generation	kurze Halbwertszeit und hohes substanzspezifisches Risiko
PGF _{2α} (Minprostin®F2α)	
PGE ₂ (Minprostin®E2)	
(Prepidil®Gel)	
2.Generation	längere Halbwertszeit
15-methyl-PGF _{2α} (Tromethaminsalz)	
15-methyl-PGF _{2α} -methylester	
16,16-dimethyl-PGE ₂	
3. Generation	geringes substanzspezifisches Risiko
16,16-dimethyl-transΔ ² -PGE ₁ -methylester (Gemeprost, Cergem®)	
16-phenoxy-ω-tetanor-PGE ₂ -methylsulfonylamid (Sulproston, Nalador®)	
9-deoxo-16,16-dimethyl-9-methylen-PGE ₂ (Meteneprost)	

Wegen des hohen substanzspezifischen Risikos (hohe Rate unerwünschter Begleitwirkungen bei systemischer Applikation) wurden uterusselektive, vollsynthetische PG-Analoga entwickelt, so z.B.: das Sulproston (Nalador®) und das Gemeprost (Cergem®). Diese Substanzen haben zwar ein geringeres substanzspezifisches Risiko, dürfen aber aufgrund ihrer langen HWZ und der nicht eindeutig geklärten Auswirkungen auf den fetalen Metabolismus nicht bei lebensfähigem Kind eingesetzt werden. Sie finden Anwendung bei intrauterinem Fruchttod, bei Schwangerschaftsabbrüchen und beim Zervixpriming vor einer instrumentellen Ausräumung des Uterus.

1.3.4. SYSTEMISCHE WIRKUNGEN DER PG UND KONTRAINDIKATIONEN

PG beeinflussen den gesamten Organismus. Die Häufigkeit und Stärke der Nebenwirkungen sind abhängig von der Dosis, der verwendeten Substanz und ihrer Applikationsart. Bei intravenöser Applikation kommt es an der Einstichstelle zu einer lokalen Reaktion in Form einer Phlebitis, die reversibel ist

(24). Besonders belastend sind gastrointestinale Beschwerden wie Nausea, Erbrechen und Diarrhö. Weniger spezifisch sind Tremor und Hitzewallungen. Auf das Herz-Kreislauf-System haben PG erst bei größeren Konzentrationen hämodynamische Wirkungen. Es kommt zu einem Anstieg der Herzfrequenz und des Herzminutenvolumens. Auf den Blutdruck wirken PGE₂ und PGF₂ α unterschiedlich: PGE₂ senkt den Blutdruck und PGF₂ α steigert ihn. Bei hohen Dosen an intravenös zugeführtem PGF₂ α und PGE₂ kann der intraokulare Druck erhöht werden und Erythrozyten in den Glaskörper austreten. Auch können bei abnorm großen Mengen PG Bronchospasmen stattfinden, dies ist aber bei Dosen, die zur Geburtseinleitung angewandt werden selbst bei Asthmapatientinnen noch nicht aufgetreten (24).

Da die in der Geburtshilfe eingesetzten PG keine ausgeprägten kardiovaskulären Wirkungen haben und die Diurese nicht beeinflussen, kann man sie auch bei Frauen mit einer Hypertonie oder chronischem Herz- und Nierenleiden anwenden.

Allgemeine Kontraindikationen gegen die Anwendung von PG sind:

- Glaukom
- Thyreotoxikose
- Colitis ulcerosa
- Akute gynäkologische und geburtshilfliche Infektionen

Kontraindikationen für die Einleitung mit Prostaglandinen:

- regelmäßige Kontraktionen
- Plazenta praevia
- Vorzeitige Plazentalösung
- Querlage oder Mehrlinge mit vorangehendem Kind in BEL oder Querlage
- Nabelschnurvorfällen oder -vorfall
- Vorausgegangene Sectio (außer mit Querschnitt im unteren Uterinsegment) oder Z.n. transmuraler Uterotomie z.B. Myomektomie
- Aktiver Herpes genitalis
- Absolutes Kopf-Becken-Missverhältnis
- Allergie gegen PG-Präparate bzw. deren Bestandteile
- Manifestes Amnioninfektionssyndrom

Nebenwirkungen von Prostaglandinen zur Einleitung:

- Fieber
- Kopfschmerzen
- Rückenschmerzen
- Übelkeit
- Erbrechen
- Krämpfe
- Diarrhö
- Blutdruckabfall, Tachykardie
- Zittern
- Uterine Überstimulation mit und ohne Alteration der kindlichen Herzfrequenz
- Überempfindlichkeitsreaktion
- Wärmegefühl in der Vagina

Diese Nebenwirkungen treten heute kaum noch auf.

1.3.5. UTERINE WIRKUNGEN DER PROSTAGLANDINE

Zusammenfassend kann man sagen, dass PG einen Effekt auf die Zervixreifung und auf die Weheninduktion haben, während Oxytocin nur stimulierend auf das Myometrium wirkt. Dies bringt den PG einen entscheidenden Vorteil ein bei der Geburtseinleitung bei unreifem Muttermundsbefund. Zusätzlich bewirken sie die Ausbildung von Interzellularbrücken (gap junctions) zwischen den Myometriumzellen, die die regelrechte Erregungsausbreitung fördern. Ferner führen PG zu einer Vermehrung von Oxytocinrezeptoren und Oxytocin wiederum kann die gewebständige PG-Synthese steigern. Oxytocin sollte nicht in einem zu kurzen Abstand (<6 Stunden) nach der PG-Gabe infundiert werden (25). Umgekehrt können ca. 30-45 min. nach Oxytocingabe PG appliziert werden. Wie bereits schon erwähnt ist die Wirkung der PG und auch des Oxytocins deutlich vom Gestationsalter abhängig, wobei die Empfindlichkeit zum Termin hin zunimmt.

Bei der medikamentösen Geburtseinleitung durch lokal (z.B. intravaginal, intrazervikal) applizierte PG wird letztendlich ein Regelkreis in Gang gesetzt, der zu einer vermehrten körpereigenen PG-Synthese, PG-Freisetzung und gleichzeitig zu einer vermehrten Induktion von Oxytocinrezeptoren führt (25).

1.3.5.1. DIE ANWENDUNG DER PGE₂-VAGINALTABLETTE

Für die intravaginale Applikation ist seit 1985 die 3 mg PGE₂-Vaginaltablette (Minprostin®E2-Vaginaltablette, Fa. Upjohn) im Handel erhältlich und vom BGA zugelassen. Sie kann leicht und ohne SpekulumEinstellung in das hintere Scheidengewölbe eingeführt werden. Bei unzureichendem Effekt kann nach 6-8 Stunden eine zweite PGE₂-Tablette verabreicht werden. Die Tagesdosis von 6 mg sollte allerdings nicht überschritten werden (15), da hierdurch gefährliche Überstimulierungen mit fetaler Hypoxie induziert werden können. Diese Gefahr besteht auch bei Dosissteigerungen pro Applikation oder einer intrazervikalen Platzierung der Tablette(11). Die Problematik der PGE₂-Vaginaltabletten liegt in dem unkalkulierbaren Wirkungsbeginn (11), der vor

allem abhängig ist vom Scheidenmilieu, der zervikalen Sekretion sowie der individuell unterschiedlichen vaginalen Resorption der PG. Der eventuell langen Latenzphase steht dann eine kurze Aktivphase mit plötzlich einsetzenden, dann stürmisch verlaufenden Wehen gegenüber. Eine kardiotokographische Kontrolle sollte 2 Stunden nach der Applikation durchgeführt werden, danach richtet sich die CTG-Überwachung nach den von der Patientin verspürten Kontraktionen (11).

Der Vorteil gegenüber der intravenösen Oxytocininfusion besteht in der pharmakologischen Wirkung. PGE₂ bewirkt zusätzlich zur Weheninduktion noch die weitere Zervixreifung. Aber auch der einfachere Applikationsmodus, die bessere Mobilität der Schwangeren und der geringe personelle Aufwand als Folge der nicht notwendigen kontinuierlichen CTG-Überwachung tragen zu einem entscheidenden Vorteil bei. Der Nachteil allerdings ist in dem unvorhersehbaren Wirkungseintritt zu sehen.

2. FRAGESTELLUNGEN

1. Welche Variablen bei der Geburtseinleitung haben einen Einfluss auf den Zeitpunkt der Geburt und sind somit prognostische Faktoren für eine erfolgreiche Einleitung mit Prostaglandinen? Hierbei sollen insbesondere die Indikationen zur Geburtseinleitung überprüft werden.
2. Wie ist der Verlauf von Fruchtwassermenge und Zervixlänge bei einer nicht eingeleiteten, natürlichen Geburt?

3. MATERIAL UND METHODE

3.1. FRAGESTELLUNG 1

3.1.1. PATIENTENAUSWAHL UND BEOBACHTUNGSZEITRAUM

In dieser retrospektiven Studie werden die geburtshilflichen Ergebnisse bei Geburtseinleitung an der Frauenklinik der Justus-Liebig-Universität Gießen untersucht.

Die Daten wurden aus den perinatologischen Erhebungsbögen, den Aufnahmebögen und den Geburtsprotokollen zusammengetragen. Die Verschlüsselung der Daten erfolgte mit Hilfe der Geburtennummern. Das EDV-gestützte Perinatalsystem und die zusätzliche Datenerhebung ermöglichte eine statistische und graphische Auswertung sämtlicher erhobener Befunde.

Die Untersuchung umfasst den Zeitraum vom 01.01.1995 bis 31.12.1999. In die Studie aufgenommen wurden alle eingeleiteten Geburten ab der 34. SSW. Von der Untersuchung ausgeschlossen wurden Mehrlingsschwangerschaften, primäre Sectiones und antenatale Todesfälle.

3.1.2. DURCHFÜHRUNG DER GEBURTSEINLEITUNG

Die Gabe von Prostaglandin erfolgte bei unreifer Zervix. Der Zervixscore wurde berechnet nach Westin, dieser ist dem Bishop-Score sehr ähnlich, erkennt aber bereits geringe Veränderungen der Zervixdilatation.

Eine 3mg PGE₂ Tablette wurde vaginal eingelegt. Diese Gabe wurde bei Bedarf nach 8 Stunden wiederholt (in 47%).

Zeitpunkt Null war die Zeit der ersten PG-Gabe. Der Beobachtungszeitraum war 48 Stunden und der gewählte Endpunkt war das Ereignis Geburt. Die Geburt erfolgte vaginal oder per Kaiserschnitt.

3.1.3. UNTERSUCHTE PARAMETER

In dieser Arbeit sollen die folgenden Parameter in Bezug auf die Indikationen Übertragung, hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, vorzeitiger Blasenprung und Diabetes mellitus untersucht werden.

3.1.3.1. ZERVIXREIFE

Die Bestimmung der Zervixreife erfolgte jeweils unmittelbar vor der Geburtseinleitung durch eine vaginale Untersuchung. Um die Zervixreife zu objektivieren verwendet man an dieser Klinik den Zervixscore nach Westin. Er berechnet sich aus der Summe von Bewertungspunkten für den Höhenstand des vorangehenden Kindsteils, die Muttermundsweite, die Portiolänge, die Portiokonsistenz und die Position der Portio im kleinen Becken. Es können Punkte von 0 bis 10 vergeben werden. (s.Tab.4)

TABELLE 4: ZERVIXSCORE NACH WESTIN

Zervixscore nach Westin	0	1	2
Höhenstand	-5 bis -3	-2 bis -1	0 bis +2
Muttermund	<0,5 cm	0,5 bis 1,5 cm	>1,5 cm
Verkürzung der Portio (%)	keine	<50 %	≥50 %
Konsistenz	derb	mittel	weich
Position	sacral	mediosacral	zentral

3.1.3.2. GEBURTSDAUER

Um den Erfolg der Geburtseinleitung einzuschätzen, ist die Geburtsdauer ein wichtiges Kriterium.

Die Geburtseinleitung gilt in dieser Studie als erfolgreich, wenn es innerhalb von 48 Stunden zu einem Einsetzen regelmäßiger Wehentätigkeit oder zu einer vollständigen Muttermundseröffnung gekommen ist.

Weiterhin wurde die Zeit bis zum Blasensprung, bis zur Austreibungsperiode und bis zur Geburt bei den verschiedenen Indikationen miteinander verglichen.

Weiterhin wurden im Kollektiv der eingeleiteten Schwangeren folgende Parameter ausgewertet:

- Altersverteilung
- Schwangerschaftswoche
- Einleitungsart
- Art der Entbindung

Das Kollektiv der eingeleiteten Schwangeren wurde in Bezug auf die Schwangerschaftswoche dem Kollektiv der nicht eingeleiteten Schwangeren des gleichen Zeitraums unserer Klinik gegenübergestellt.

3.1.4. ÜBERTRAGUNG

Bei gesichertem Geburtstermin ist die Übertragung (SS-Dauer von mehr als 40 Wochen) relativ selten, sie findet sich bei ca. 5% aller Geburten.

Das Management der Übertragung bewegt sich zwischen einem aktiven Vorgehen mit Geburtseinleitung und einer zuwartenden Haltung mit Überwachung des Feten. Die Metaanalyse von 18 prospektiv randomisierten Studien zeigt, dass durch eine generelle Einleitung nach der 41. Woche die perinatale Mortalität gesenkt werden kann, ohne dass damit eine erhöhte Sectiofrequenz verbunden ist. Bei vermindertem Fruchtwasser und/oder Mekoniumabgang ist besondere Vorsicht bei der Geburt geboten. Hier ist frühzeitig die Indikation zur Sectio zu stellen.

3.1.4.1. BERECHNUNG DES GEBURTSTERMINS

Bei der Berechnung des Geburtstermins wird eine mittlere Schwangerschaftsdauer von 266 Tagen post conceptionem bzw. 280 Tage post menstruationem bei einer Zyklus-Dauer von 28 Tagen zugrunde gelegt. Erst wenn das

Gestationsalter <37 Wochen oder >40 Wochen beträgt, handelt es sich um eine Abweichung von der Norm. Man spricht dann von einer Frühgeburt oder einer Übertragung. Entscheidend für die Feten ist, ob und wann es zu einer Funktionseinschränkung der Plazenta als Versorgungsorgan kommt. Nur in seltenen Fällen kommt es zu einer Funktionseinschränkung im Sinne einer Plazentainsuffizienz. Das Neugeborene weist dann die typischen Zeichen der chronischen Mangelernährung oder der Überreife auf, z.B.

- Grünfärbung und Abschilferung der Haut
- Vermindertes subkutanes Fettgewebe
- Überstehende Fingernägel
- Fehlen von Vermix- und Lanugobehaarung

Bei diesen Kindern besteht in hohem Maß die Gefahr einer perinatalen Asphyxie.

Die genaue Festlegung des Geburtstermins erfolgte einerseits rechnerisch, ausgehend von der letzten Periode, andererseits basierend auf einer Ultraschalluntersuchung in der Frühschwangerschaft.

Bei einer Diskrepanz von mehr als 1 Woche stimmt der tatsächliche Geburtstermin deutlich genauer mit dem Ultraschalltermin als mit dem rechnerischen Termin überein.

Campell (21) hat bewiesen, dass dies sogar dann zutrifft, wenn exakte Angaben zur letzten Periode vorhanden sind und der Zyklus regelmäßig ist.

Die Unterschiede zwischen errechneten und sonographisch bestimmten Gestationsalter lassen sich erklären durch:

- Ungenauigkeiten in den Angaben zur letzten Periode
- Zyklusunregelmäßigkeiten mit Schwankungen im Ovulationszeitpunkt
- Biologische Unterschiede im Wachstum in den ersten Schwangerschaftswochen

Mögliche Ursachen der Übertragung:

- Terminfehler
- Fehlbildungen, Anenzephalus
- Fetale Nebenniereninsuffizienz
- Sulfatasemangel der Plazenta
- Konstitution BMI > 35
- Männliches Geschlecht des Feten
- Primigravidität
- Niedriger sozioökonomischer Status

Das Wiederholungsrisiko einer Übertragung wird auf 30-40% geschätzt. Dabei steigt das Risiko mit dem Gestationsalter der Indexgeburt an (28). Interessant ist zudem, dass den väterlichen Genen eine bedeutende Rolle zukommt. Ein Partnerwechsel scheint das Wiederholungsrisiko laut AW Oleson zu verringern (29).

3.1.4.2. ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE

Die Auslösung der Geburtswehen ist die Folge eines komplexen Zusammenspiels von biochemischen Reaktionen, die im Bereich der Eihäute, der Plazenta, der Dezidua, des Myometriums und der Zervix ablaufen.

Sie münden in der Synthese von PEG, Endothelien und anderen kontraktionsauslösenden Substanzen ein.

Beim Menschen scheint das triggernde Ereignis die Produktion von CRH (corticotropin releasing hormon) in der Plazenta eine zentrale Bedeutung zu haben.

CRH und Östrogen führen zur Expression von Genen mit Aktivierung von mRNA für die Synthese von Proteinen im Myometrium, die für eine erhöhte Kontraktionsbereitschaft von Bedeutung sind.

Die Vorgänge unterliegen regulierenden Einflüssen von Seiten des mütterlichen und fetalen Endometriums. Das verspätete Einsetzen der Geburt kann durch verschiedene Störungen an unterschiedlichen Punkten diesen komplexen Systems erklärt werden.

3.2. FRAGESTELLUNG 2

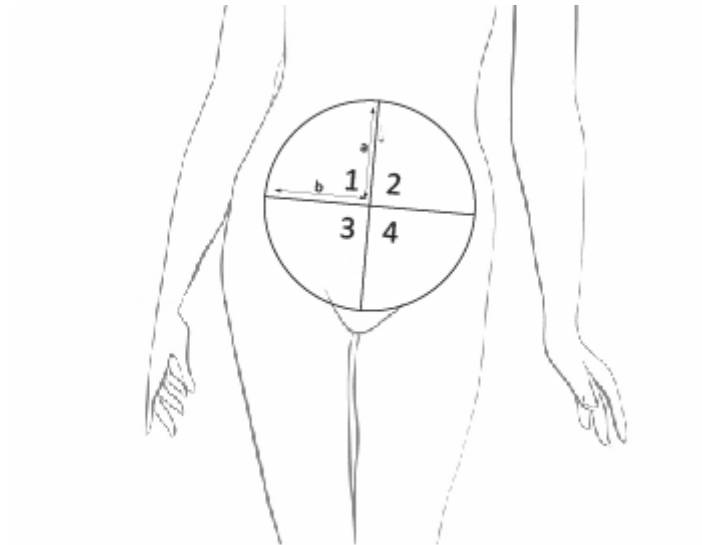
3.2.1. FRUCHTWASSERMESSUNG

Eine starke Verminderung der Fruchtwassermenge, die mit Hilfe des Ultraschalls erfasst werden kann, ist ein zuverlässiger Parameter bei einer Übertragung. Die sonographische Beurteilung der Fruchtwassermenge kann mit verschiedenen Methoden erfolgen:

- Bestimmung des vertikalen Durchmessers des größten Fruchtwasserdepots (<2 cm bzw. >8 cm, diagnostischer Hinweis auf ein Oligo- bzw. Polyhydramnion)(23). Diese Methode ist jedoch zu ungenau, daher nicht in dieser Studie.
- Beurteilung der maximalen Depots in den 4 Quadranten der Uterushöhle mit Summation der vertikalen Durchmesser. Die Summe ergibt den Fruchtwasserindex (AmnioticFluidIndex, AFI) (<5 cm bzw. >20 cm: diagnostischer Hinweis auf ein Oligo- bzw. Polyhydramnion)(20) (Abbildung 2)
- Bestimmung des horizontalen und vertikalen Durchmessers in den 4 Quadranten der Uterushöhle. Die Produkte des horizontalen und vertikalen Durchmessers werden summiert und als totales Produkt der vier Quadranten angegeben (TP4Q) (Abbildung 2)

Es ist eine Variation der Fruchtwassermessung.

ABBILDUNG 1: AFI UND TP4Q

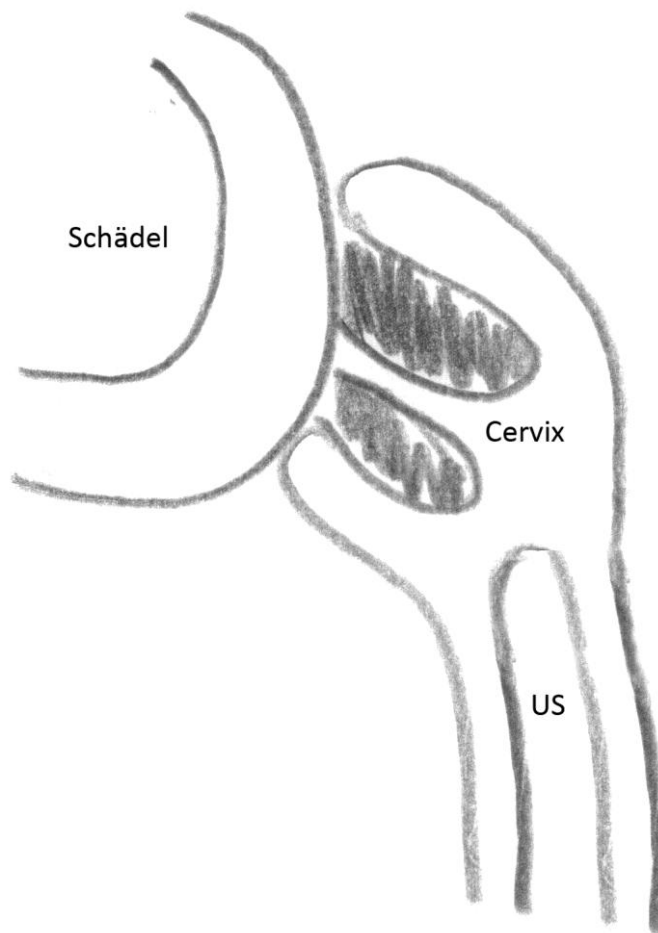


Das totale Produkt ergibt sich aus $Q1a \cdot Q1b + Q2a \cdot Q2b + Q3a \cdot Q3b + Q4a \cdot Q4b$.

3.2.2. MESSUNG DER ZERVIXLÄNGE

Die sonographische Messung der Zervixlänge wird wie folgt durchgeführt:

ABBILDUNG 2: MESSUNG DER ZERVIXLÄNGE



1. Schallkopf im vorderen Scheidengewölbe, vor dem äußeren MM, ohne Druck auf die Portio (Cave: mechanische Verschließung des vorerst offenen CK)
2. Darstellung des gesamten Zervixkanals im Längsschnitt
3. Messung des Zervixkanals (nicht der vorderen bzw. hinteren MM-Lippe); bei starker Krümmung die gesamte Ausdehnung in zwei Messabschnitten teilen
4. Beurteilung des inneren Muttermundes (offen ?)

4. ERGEBNISSE

4.1. FRAGESTELLUNG 1

Aufgezeichnet wurden 5690 Entbindungen an der Frauen-Klinik, Justus-Liebig Universität, Gießen in den Jahren 1995 und 1999 (n=1590).

Einschlusskriterien waren:

Einleitung mit Prostaglandintabletten, mindestens 37. Schwangerschaftswoche abgeschlossen und darüber, nur Einzelschwangerschaften und Schädellage (n=1038). Die Schwangerschaftswoche wurde mittels Ultraschall zwischen der 8. und 12. Woche bestimmt. Medizinische Gründe für eine Einleitung waren der frühzeitige Blasensprung, Übertragung, Hypertonie, Diabetes oder ein auffälliges fetales Monitoring. Im Fall des frühzeitigen Blasensprungs wurde bis zur Einleitung für 24 Stunden abgewartet.

In 309 Fällen gab es mehr als einen medizinischen Grund für die Einleitung oder der Grund für die Einleitung war nicht eindeutig. Bei 729 Patienten gab es nur einen medizinischen Grund für die Einleitung. Eine Einleitung mit Prostaglandinen wurde bei unreifer Zervix begonnen. Patienten mit einer Zervixdilatation von 3 cm oder mehr oder schmerzhaften Wehen sind nicht geeignet für Prostaglandine (s. auch Kontraindikationen für Prostaglandine).

Der Zervixscore wurde nach Westin eingeschätzt.

Im Mittel lag der Zervixscore nach Westin bei 4, die 25 und 75 Perzentile waren 4 und 5 (Diagramm 2).

Die 95 Perzentile war 7, der höchste Wert der 729 Fälle lag bei 9. Die Beurteilung des zervikalen Tastbefundes wird ermöglicht aus der Addition des Dokumentationsbogens bestehend aus dem Wert für die Konsistenz, Länge, Dilatation, Position und dem Höhenstand. Der Zervixscore wurde meistens während einer ambulanten Untersuchung vor Einleitung bewerte. Zum Zeitpunkt

der Prostaglandinapplikation wurde ein erneuter Befund erhoben, normalerweise durch einen anderen Untersucher. Im Fall deutlicher Diskrepanz zwischen den beiden Tastbefunden wurde eine erneute Untersuchung durch einen unabhängigen Untersucher erhoben, das war aber fast nie nötig.

4.1.1. TABELLEN

ABBILDUNG 3: FLUSSDIAGRAMM DER PATIENTENAUSWAHL

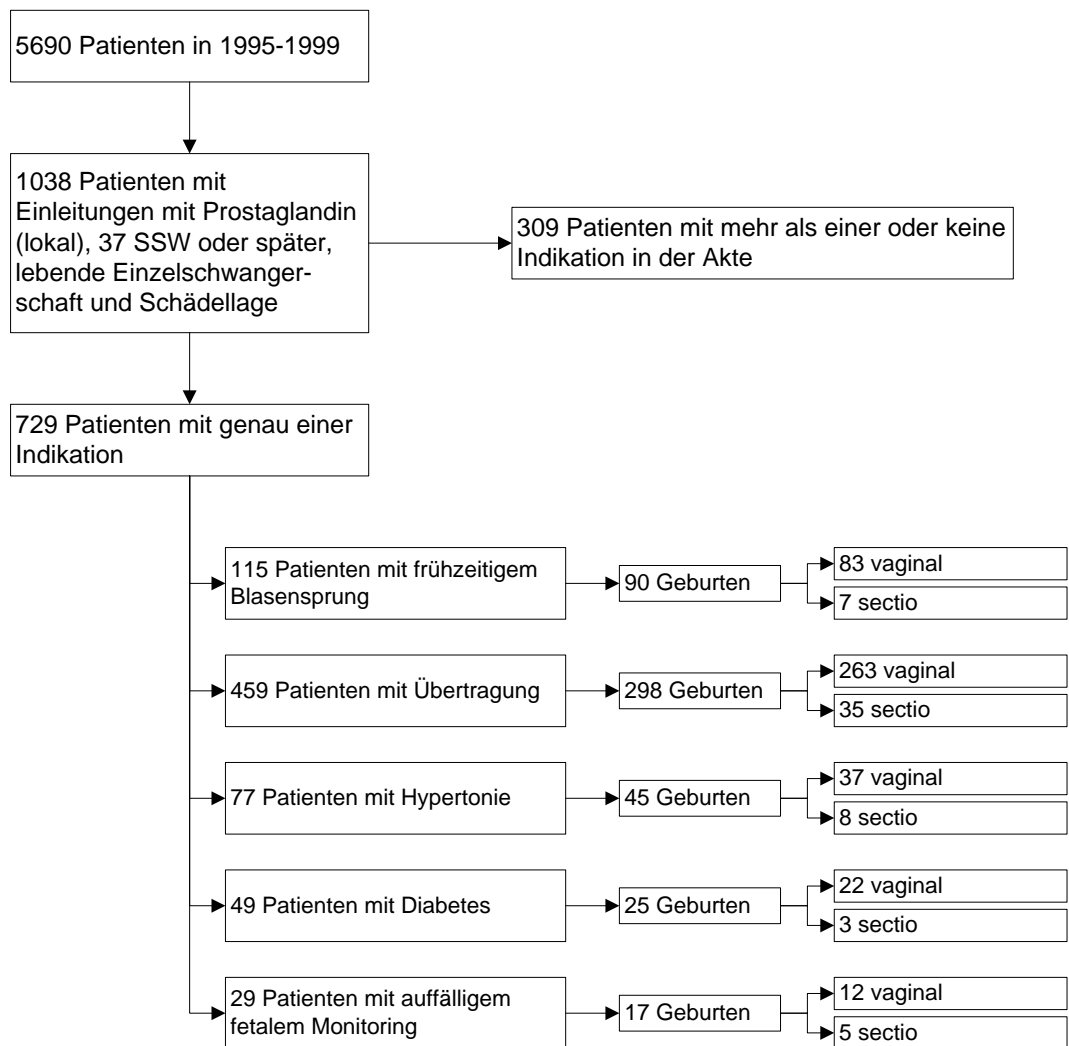


TABELLE 5: MERKMALE ALLER 729 UNTERSUCHTEN PATIENTINNEN UND DER EINZELNEN GRUPPEN

		Alter der Mutter	Erstgebärende	Schwangerschaftswoche	Zervix-score	Zweite Gabe einer PG-Tablette	Section
	n (%)	(Jahre)	n (%)	(Wochen)		n (%)	n (%)
Alle Patienten	729	30 [27-34]	364 (49,9)	40,9 [39,3-41,3]	5 [4-5]	362 (49,7)	58 (12,2)
frühzeitiger Blasensprung	115 (15,8)	30 [26-34]	72 (62,6)*	39,3 [38,3-40,1]*	5 [4-6]*	52 (45,2)	7 (7,8)
Übertragung	459 (63,0)	30 [26-34]	217 (47,3)	41,3 [40,9-41,6]*	5 [4-5]	226 (49,2)	35 (11,7)
Hypertonie	77 (10,6)	30 [27-33]	37 (48,1)	38,6 [37,8-39,7]*	4 [3-5]*	46 (59,7)	8 (17,8)
Diabetes	49 (6,7)	32 [30-35]*	17 (34,7)	38,1 [37,7-39,2]*	5 [4-5]	23 (46,9)	3 (12,0)
auff. fetales Monitoring	29 (4,0)	31 [29-35]	18 (62,1)	39,3 [38,5-40,2]*	4 [4-5]	15 (51,7)	5 (29,4)

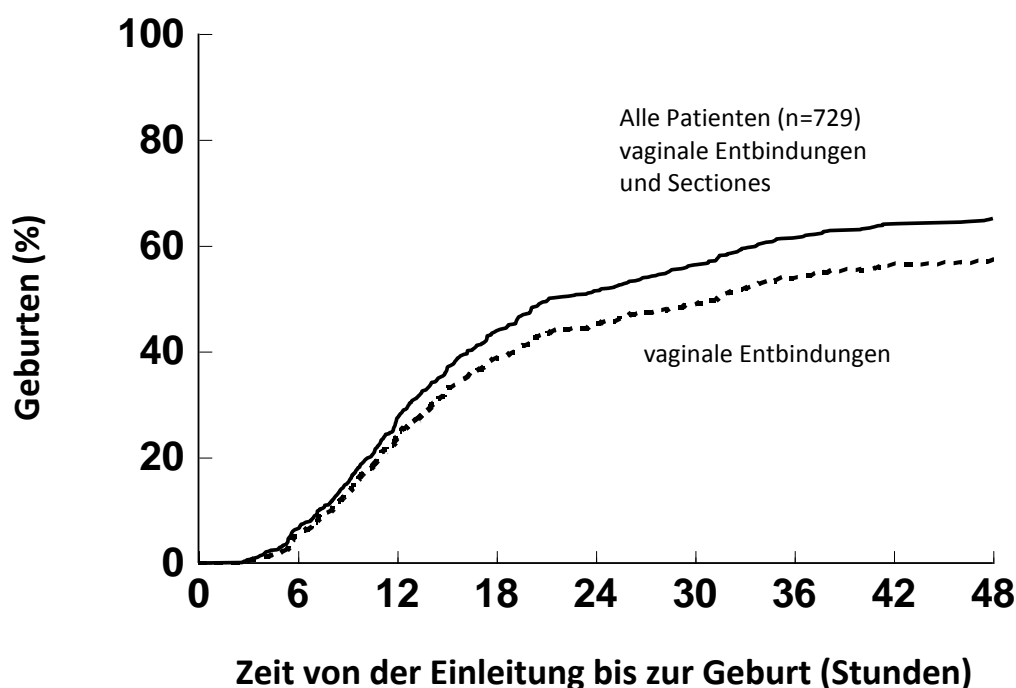
n (%) Anzahl (Anteil von PROM, Übertragung, ...)

Median [25. Perzentil-75. Perzentil]

Mann-Whitney U-Test oder Chi Quadrat Test zur Prüfung der Signifikanz

* P-Wert \leq 0,05

DIAGRAMM 1: KAPLAN-MEIER KURVE MIT DEM ANTEIL DER GEBURTEN ALLER 729 FÄLLE



Zum Zeitpunkt 0 wurde die Geburt durch die Gabe von Prostaglandintabletten eingeleitet. Innerhalb der ersten 24 Stunden erfolgten 45% der vaginalen Geburten und 57% innerhalb von 48 Stunden.

Geburten nach Ablauf von 48 Stunden wurden nicht weiter betrachtet.

DIAGRAMM 2: KAPLAN-MEIER KURVE MIT DEM ANTEIL DER GEBURTEN BEI PATIENTEN MIT FRÜHZEITIGEM BLASENSPRUNG

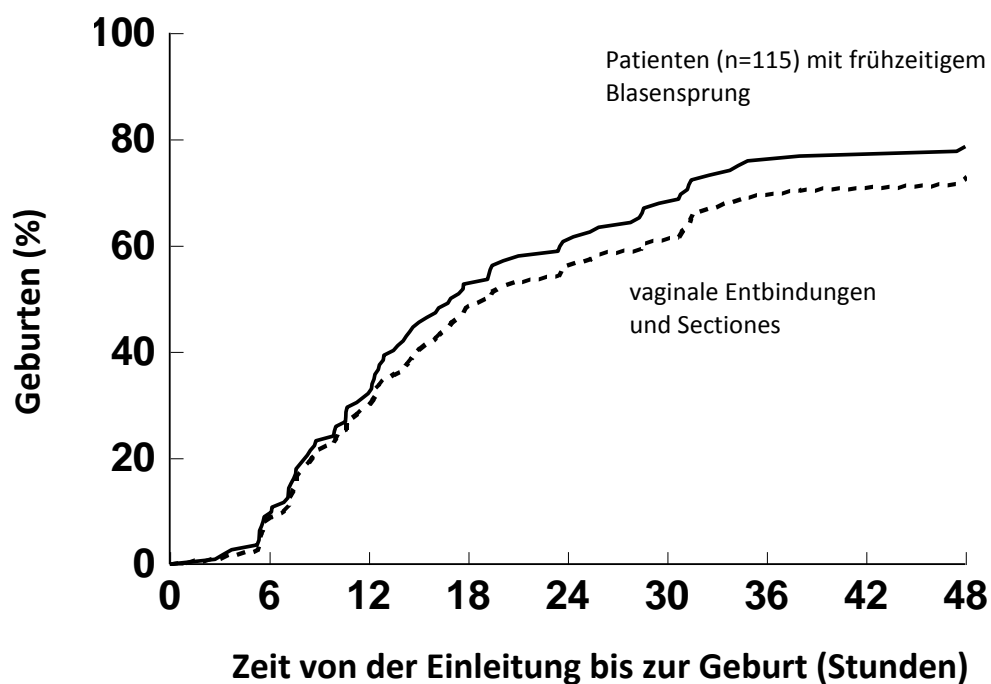


DIAGRAMM 3: KAPLAN-MEIER KURVE MIT DEM ANTEIL DER GEBURTEN BEI PATIENTEN MIT ÜBERTRAGUNG

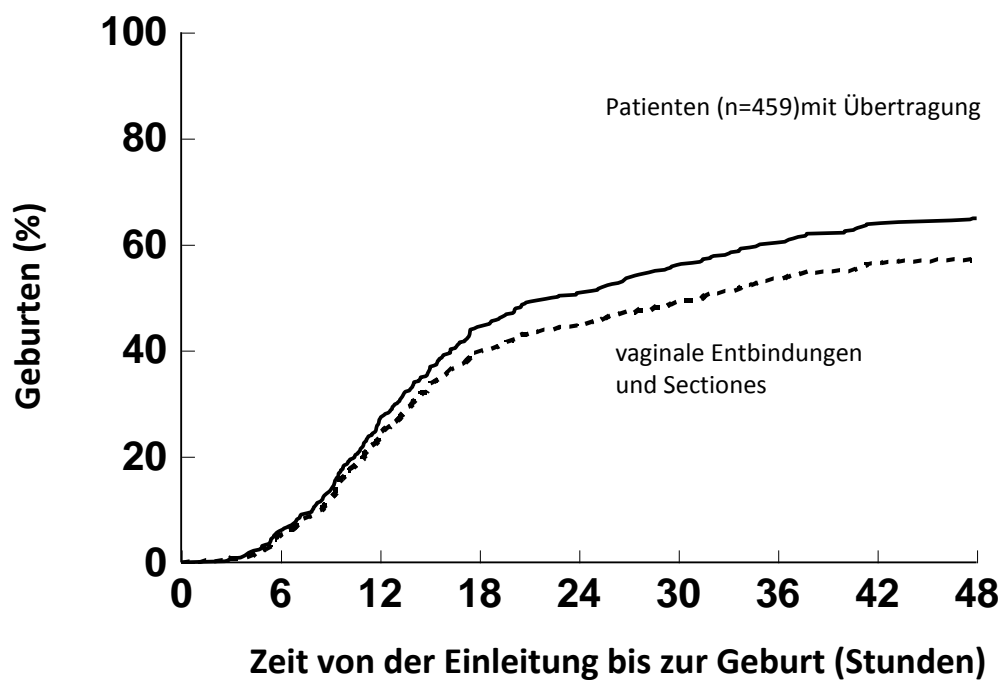


DIAGRAMM 4: KAPLAN-MEIER KURVE MIT DEM ANTEIL DER GEBURTEN BEI PATIENTEN MIT AUFFÄLIGEM FETALEM MONITORING (+), HYPERTONIE (●) UND DIABETES (□)

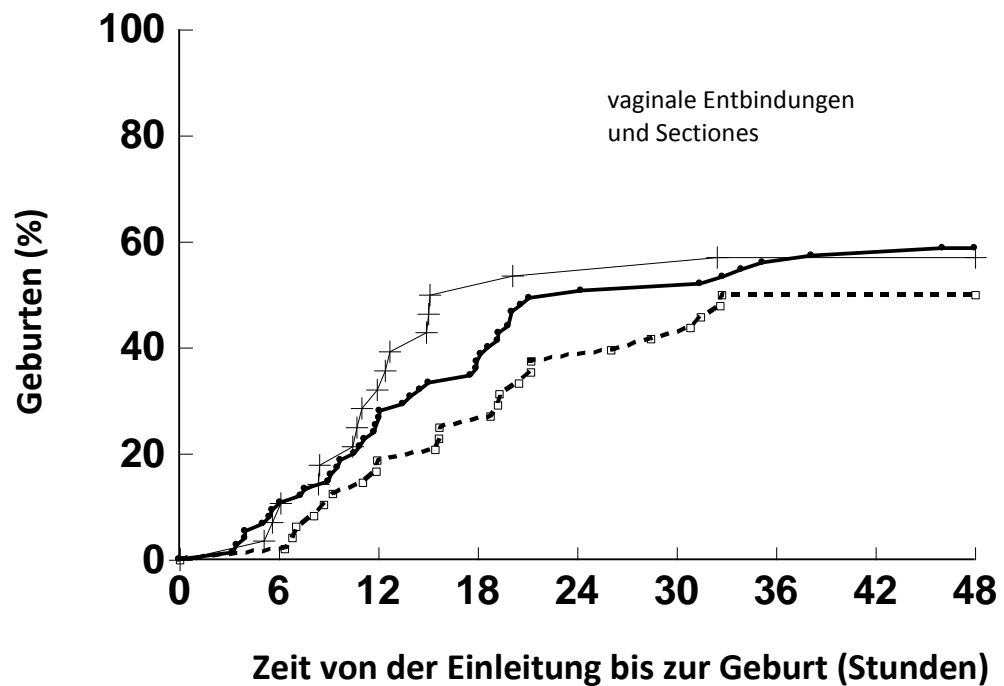
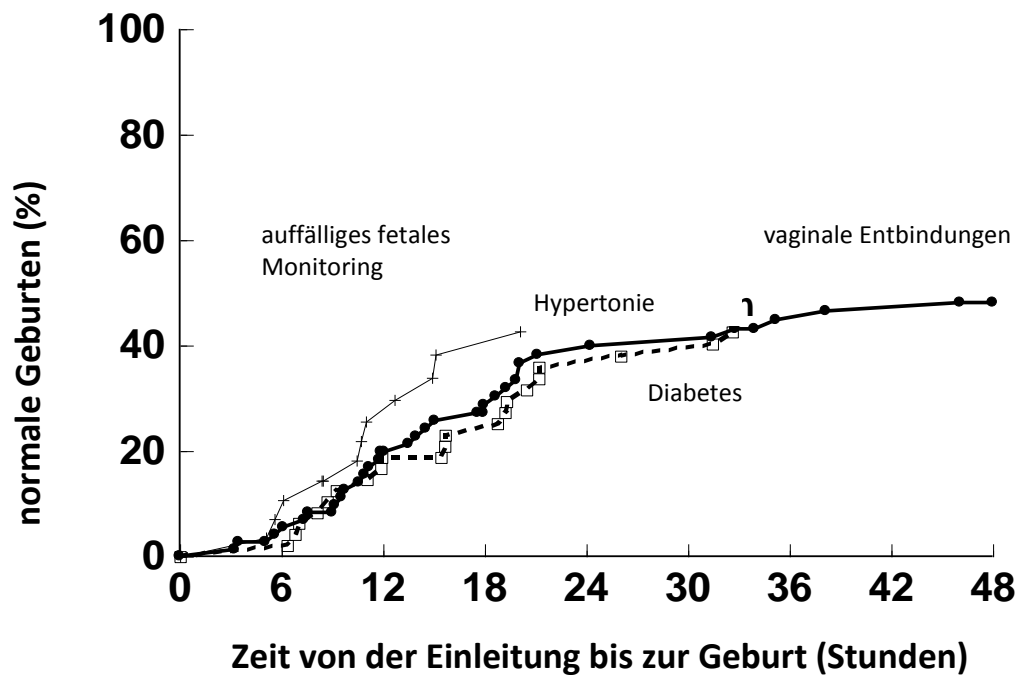


DIAGRAMM 5: KAPLAN-MEIER KURVE MIT DEM ANTEIL DER VAGINALEN ENTBINDUNGEN BEI PATIENTEN AUFFÄLIGEM FETALEM MONITORING (+), HYPERTONIE (●) UND DIABETES (□)



In Tabelle 5 zeigt sich, dass 729 Patienten die Kriterien dieser Studie erfüllten. Im Mittel lag das Alter der Mütter bei 30 Jahren, in der Diabetes Gruppe lag das Alter im Mittel mit 32 Jahren deutlich höher ($p=0,01$). In der Gruppe mit dem frühzeitigem Blasensprung waren mehr Erstgebärende (62,6%) als in den anderen Gruppen ($p=0,004$) und in der Diabetes Gruppe waren es am wenigsten Erstgebärende (34,7%, $p=0,04$).

Patientinnen mit einem frühzeitigem Blasensprung (PROM) hatten einen besseren Zervixscore als die anderen Gruppen ($p=0,05$) und die Gruppe mit der Hypertonie hatten den schlechtesten Zervixscore ($p=0,05$).

Patienten, die ein auffälliges fetales Monitoring hatten, hatten in 29,4% eine Entbindung per Kaiserschnitt, das war höher als in anderen Gruppen aber nicht signifikant ($p=0,10$).

Diagramm 1 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve mit dem Prozentsatz an vaginalen Entbindungen und den Prozentsatz an Kaiserschnittentbindungen von allen 729 Patienten bezogen auf das Einleitungsintervall. Nach 48 Stunden hatten 57% der eingeleiteten Schwangerschaften vaginal entbunden, nur 8% hatten einen Kaiserschnitt.

Folglich hatten also 65% der Patienten nach 48 Stunden entbunden (Diagramm 1).

Der Median der Geburtseinleitung ist die Zeit, die vergeht, bis 50% nach Einleitung entbunden haben.

Im Mittel wurde das Zeitintervall nach Geburtseinleitung nicht immer erreicht. Es lag bei 31,2 Stunden für alle vaginalen Entbindungen, 19,3 Stunden für den frühzeitigen Blasensprung und 31,4 Stunden im Fall einer Übertragung.

Nach 48 Stunden haben 72% der Einleitungen mit frühzeitigem Blasensprung vaginal entbunden und 6% mittels Kaiserschnitt. Also haben 78% der Patienten nach 48 Stunden entbunden (Diagramm 2).

Log rank testing zeigte eine signifikant längere Geburtseinleitung zwischen der Gruppe ohne Blasensprung und der Gruppe mit frühzeitigem Blasensprung unter allen Entbindungen (hazard ratio=0,67; 95% CI=0,48-0,82; $p<0,001$). Ähnliche Ergebnisse erhielt man, wenn nur die vaginalen Entbindungen betrachtet wurden (hazard ratio=0,65; 95% CI=0,45-0,80; $p<0,001$).

Tabelle 6 fasst die Ergebnisse für die medizinischen Gründe zusammen. Bemerkenswert ist, dass die Patienten ohne Diabetes ein kürzeres Intervall bis zur Geburt haben als solche mit Diabetes, wenn alle Entbindungen inklusive der Kaiserschnittentbindungen betrachtet werden (hazard ratio=1,59; 95% CI=1,05-2,06; $p=0,02$). Die statistischen Unterschiede wurden abgeschwächt, wenn nur die vaginalen Entbindungen mit in die Berechnung einbezogen wurden (hazard ratio=1,48; CI=0,96-2,03; $p=0,08$).

TABELLE 6: ÜBERBLICK ÜBER DIE ZEIT BIS ZUR GEBURT FÜR DIE VERSCHIEDENEN PATIENTENGRUPPEN

Art der Geburt		Zeit bis zur Geburt nach Einleitung		Median	
		24 h	48 h		
VAGINAL	n	n (%)	n (%)	(Stunden)	
	Alle Patienten	729	330 (45)	417 (57)	31,2
	frühzeitiger Blasensprung	115 (15,8)	65 (57)	83 (72)	19,3
	Übertragung	459 (63,0)	206 (45)	263 (57)	31,4
	Hypertonie	77 (10,6)	29 (38)	37 (48)	-
	Diabetes	49 (6,7)	18 (37)	22 (45)	-
	auff. fetales Monitoring	29 (4,0)	12 (41)	12 (41)	-
VAGINAL UND SECTIO	n	n (%)	n (%)	(Stunden)	
	Alle Patienten	729	375 (51)	475 (65)	21,5
	frühzeitiger Blasensprung	115 (15,8)	70 (61)	90 (78)	17,2
	Übertragung	459 (63,0)	232 (51)	298 (65)	22,7
	Hypertonie	77 (10,6)	39 (51)	45 (59)	24,2
	Diabetes	49 (6,7)	18 (37)	25 (51)	32,7
	auff. fetales Monitoring	29 (4,0)	16 (55)	17 (59)	17,6

n (%) Anzahl (Anteil von PROM, Übertragung, ...)

Der nächste Schritt war die Identifikation der möglichen erklärenden Variablen durch Cox proportional hazards regression.

Zuerst wurden mögliche erklärende Variablen in einer univariaten Analyse identifiziert. Anschließend wurde der Beitrag jeder einzelnen Variablen zum Ergebnis durch eine multivariate Analyse im Cox proportional hazards regression-model geprüft.

TABELLE 7: SIGNIFIKANTE FAKTOREN AUS DER UNI- UND MULTIVARIATE ANALYSE

Art der Geburt					
VAGINAL	untersuchte Faktoren	Hazard Ratio	(95% CI)	P-Wert	
significant explanatory variables	univariates Modell	Zervixscore (0-10)	1,42	(1,33-1,52)	<0,0001
		Anzahl PG-Tabletten	0,51	(0,41-0,62)	<0,0001
		Erst- oder Mehrgebärend	1,58	(1,29-1,93)	<0,0001
		Schwangerschaftswoche	1,12	(1,04-1,21)	0,004
		frühzeitiger Blasensprung	1,55	(1,21-1,99)	0,0007
	multivariates Modell	Zervixscore (0-10)	1,36	(1,27-1,45)	<0,0001
		Anzahl PG-Tabletten	0,56	(0,46-0,69)	<0,0001
		Erst- oder Mehrgebärend	1,65	(1,34-2,04)	<0,0001
		Schwangerschaftswoche	1,18	(1,09-1,28)	0,0001
		frühzeitiger Blasensprung	1,98	(1,51-2,60)	<0,0001
VAGINAL UND SECTIO	untersuchte Faktoren	Hazard Ratio	(95% CI)	P-Wert	
significant explanatory variables	univariates Modell	Zervixscore (0-10)	1,38	(1,30-1,46)	<0,0001
		Anzahl PG-Tabletten	0,51	(0,43-0,61)	<0,0001
		Erst- oder Mehrgebärend	1,32	(1,10-1,58)	0,003
		Schwangerschaftswoche	1,13	(1,05-1,21)	0,0008
		frühzeitiger Blasensprung	1,49	(1,18-1,88)	0,0008
	multivariates Model	Zervixscore (0-10)	1,32	(1,25-1,40)	<0,0001
		Anzahl PG-Tabletten	0,57	(0,47-0,69)	<0,0001
		Erst- oder Mehrgebärend	1,36	(1,13-1,64)	0,001
		Schwangerschaftswoche	1,18	(1,09-1,26)	<0,0001
		frühzeitiger Blasensprung	1,81	(1,41-2,33)	<0,0001

TABELLE 8: NICHT SIGNIFIKANTE FAKTOREN AUS DER UNI- UND MULTIVARIATE ANALYSE

Art der Geburt					
not significant explanatory variables	VAGINAL	untersuchte Faktoren	Hazard Ratio	(95% CI)	P-Wert
	univariates Modell	Diabetes mellitus	0,67	(0,44-1,04)	n.s. (0,08)
		Body Mass Index (%)	0,97	(0,95-0,99)	0,005
		Gewicht (kg)	0,99	(0,98-0,99)	0,02
	multivariates Modell	Diabetes mellitus	0,80	(0,49-1,30)	n.s. (0,37)
		Body Mass Index (%)	0,98	(0,96-1,00)	n.s. (0,07)
		Gewicht (kg)	1,00	(0,99-1,00)	n.s. (0,33)
	VAGINAL UND SECTIO	untersuchte Faktoren	Hazard Ratio	(95% CI)	P-Wert
	univariates Modell	Diabetes mellitus	0,63	(0,42-0,94)	0,03
		Body Mass Index (%)	0,98	(0,96-0,99)	0,01
		Gewicht (kg)	0,99	(0,98-0,99)	0,02
	multivariates Modell	Diabetes mellitus	0,74	(0,47-1,16)	n.s. (0,19)
		Body Mass Index (%)	0,99	(0,97-1,01)	n.s. (0,20)
		Gewicht (kg)	1,00	(0,99-1,00)	n.s. (0,44)

95% CI=95% Konfidenzintervall

Die Uni- und Multivariate Analyse zeigte, dass der Zervixscore, die Anzahl der Schwangerschaften, die Anzahl der verabreichten Prostaglandintabletten, die Schwangerschaftswoche und der frühzeitige Blasensprung signifikante erklärende Variablen für die Entbindung sind. Dieser Zusammenhang ist in Tabelle 7 aufgelistet.

Diabetes, der Body Mass Index und das Körpergewicht sind auch in Relation gesetzt worden zum Ergebnis in einer univariaten Analyse, aber nach Berech-

nung in einer multivariaten Analyse waren die Variablen nicht länger signifikant (Tabelle 8).

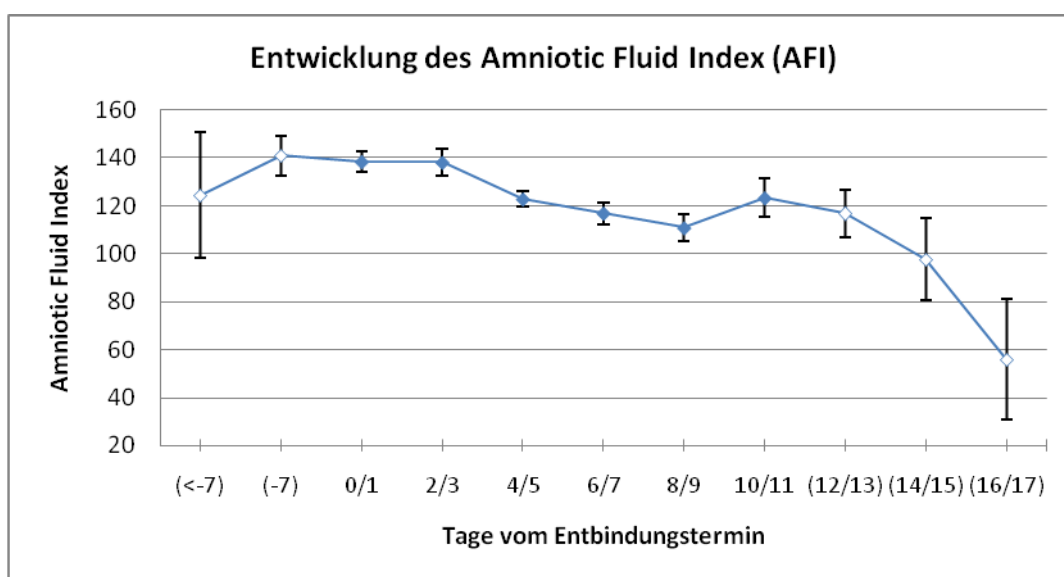
4.2. FRAGESTELLUNG 2

Wir haben in dieser Studie verschiedene Faktoren, bezogen auf das Ereignis Geburt, im Verlauf beobachtet. Besondere Aufmerksamkeit lag dabei auf der Veränderung der Zervixlänge und der Abnahme des Fruchtwassers bei einer natürlichen Geburt.

Fruchtwasserindex

Der Fruchtwasserindex (AFI, Amniotic Fluid Index) wurde Wochen vor dem Entbindungstermin bis zur Geburt gemessen.

DIAGRAMM 6: ENTWICKLUNG DES AMNIOTIC FLUID INDEX (AFI) VOR DER ENTBINDUNG



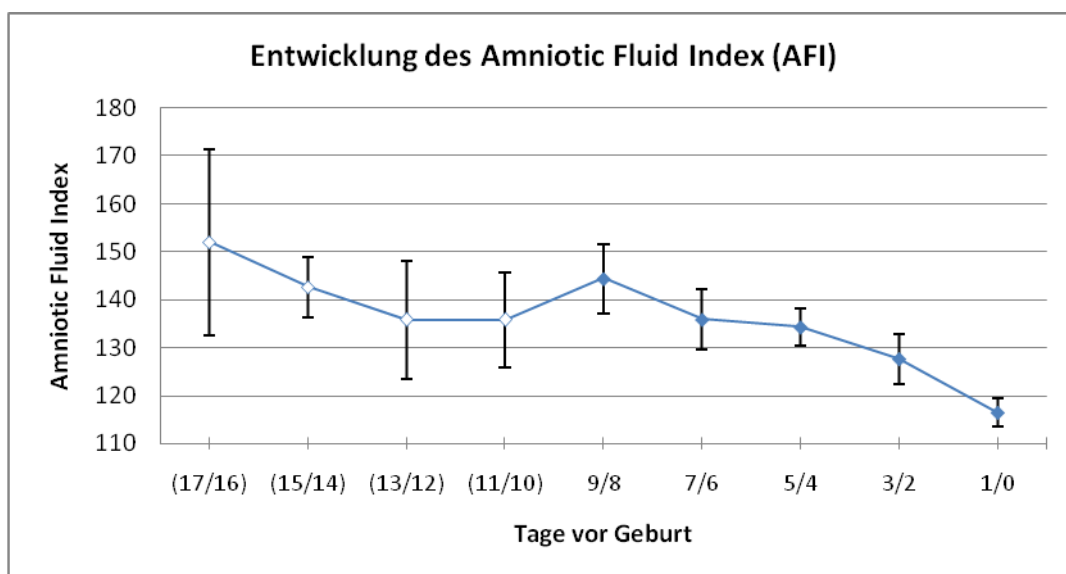
Die geklammerten Werte kennzeichnen zu kleine Grundgesamtheiten ($N < 30$).

Der Amnionflüssigkeitsindex nimmt im Verlauf von 138,4 auf 123,3 kontinuierlich ab. Es ergaben sich einige Schwankungen (Messungenauigkeiten?) evtl. auch durch verschiedene Untersucher, aber auch durch den Anteil an spontanen Entbindungen.

Als Gegenprobe haben wir die Werte nicht nur als Tage vor Entbindungstermin ermittelt, sondern auch als Tage vor Geburt. In den Tagen vor Geburt zeigt sich der Kurvenverlauf deutlichere Veränderungen.

In Diagramm 7 zeigt sich eine Abnahme des AFI in den Tagen 9/8 vor Geburt von 144,4 bis Tage vor Geburt 1/0 auf 116,5. Also ebenfalls ein kontinuierlicher Abfall im Verlauf.

DIAGRAMM 7: ENTWICKLUNG DES AFI VOR DER ENTBINDUNG (GEGENPROBE)

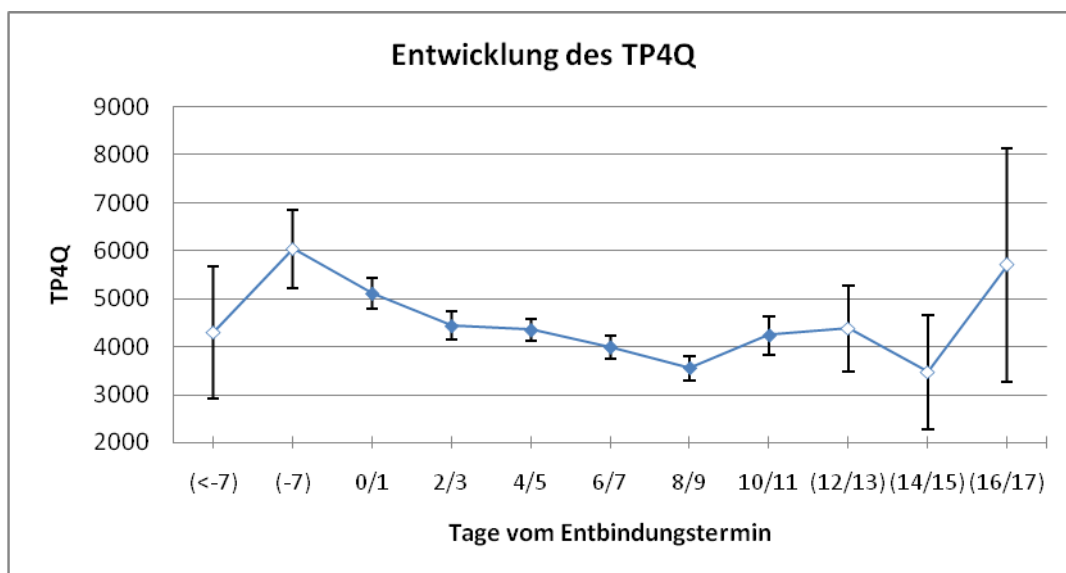


Auch hier sind die geklammerten Werte nicht relevant, da $N < 30$.

Totales Produkt der 4 Quadranten (TP4Q)

Das totale Produkt der 4 Quadranten, kurz TP4Q, ist der zweite Parameter den wir im Verlauf beobachtet haben. Es ergaben sich folgende Werte:

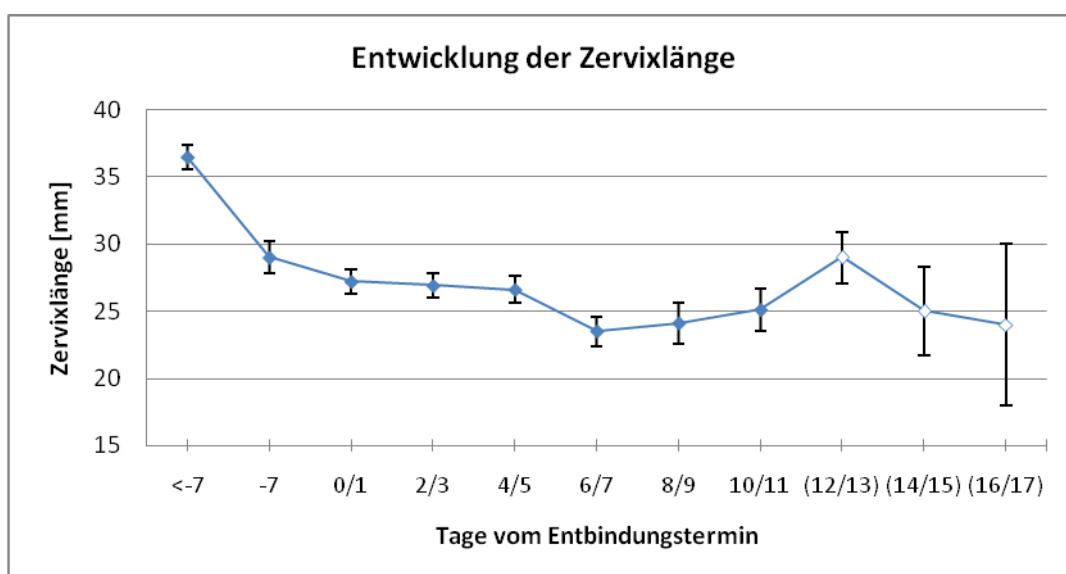
DIAGRAMM 8: ENTWICKLUNG DES TP4Q



Zervixlänge

Der nächste Parameter ist die Zervixlänge. Auch diese wurde Tage vor dem Entbindungstermin gemessen bis zum Tag der Geburt.

DIAGRAMM 9: ENTWICKLUNG DER ZERVIXLÄNGE

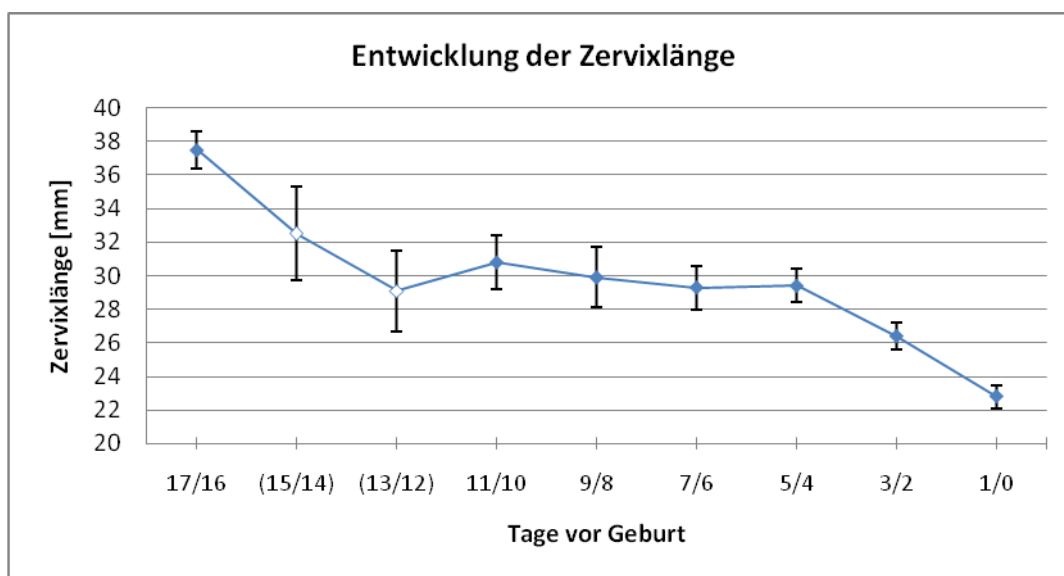


Es zeigt sich eine kontinuierliche Abnahme der Zervixlänge in der Zeit >1 Woche vor Entbindungstermin mit 36,5 auf einen Wert von 25,1 am Tag ET+10/11.

Dieser Verlauf war zu erwarten. Auch hier sind Ausreißer damit zu erklären, dass es Messungenauigkeiten gibt, beispielsweise bedingt durch verschiedene Untersucher, aber natürlich auch dadurch, dass das Patientenkollektiv durch den Anteil an spontanen Entbindungen nicht konstant war. Auch wurde nicht täglich gemessen.

Es zeigt sich auch in dieser Gegenprobe eine kontinuierliche Abnahme der Werte von 37,5 16/17 Tage vor Geburt auf eine Länge von 22,8 bis zum Tag 1/0.

DIAGRAMM 10: ENTWICKLUNG DER ZERVIXLÄNGE (GEGENPROBE)



Erst- und Mehrgebärende

Ausgewertet wurde auch der Unterschied zwischen Erst- und Mehrgebärenden, bezogen auf den Amnionflüssigkeitsindex, das totale Produkt der 4 Quadranten und die Zervixlänge.

DIAGRAMM 11: ENTWICKLUNG DES AFI BEI ERST- UND MEHRGEBÄRENDEN

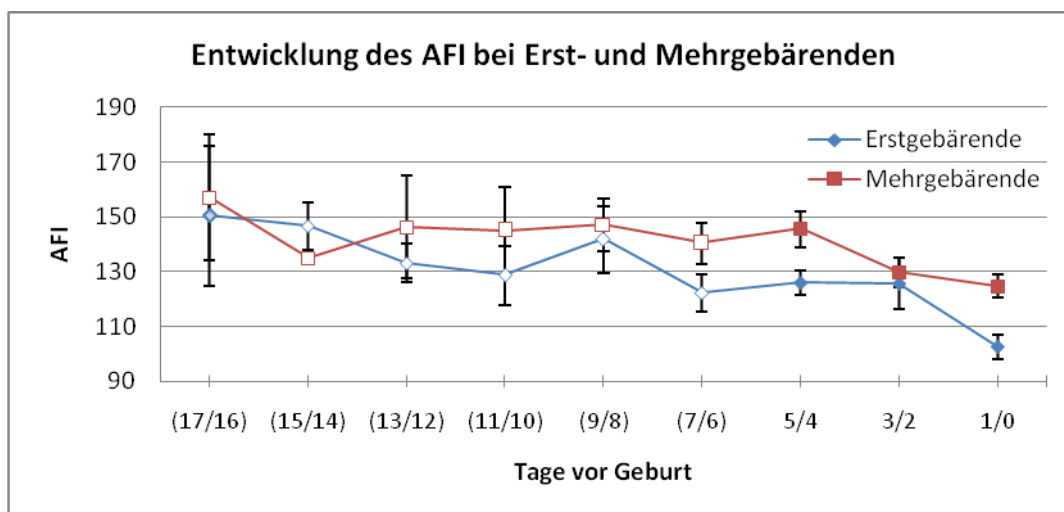
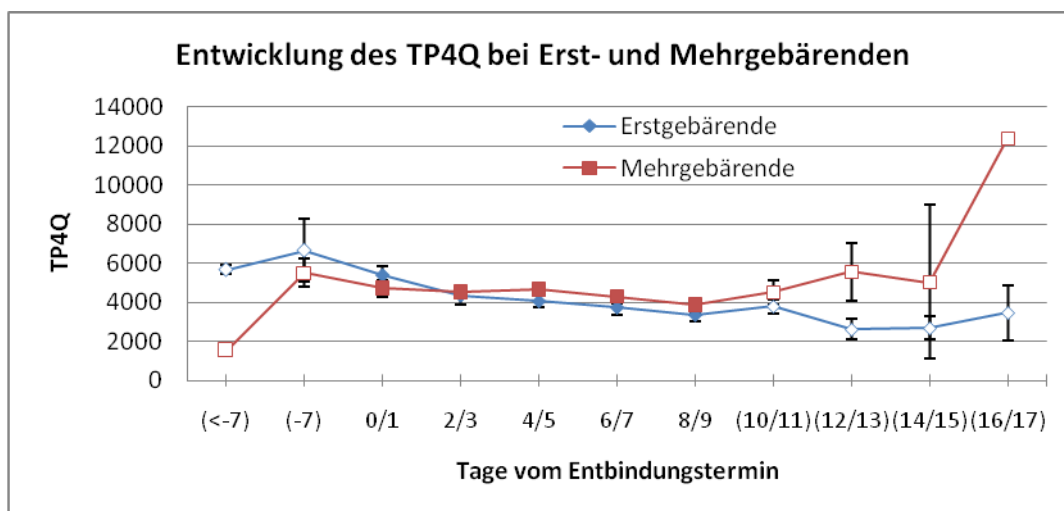
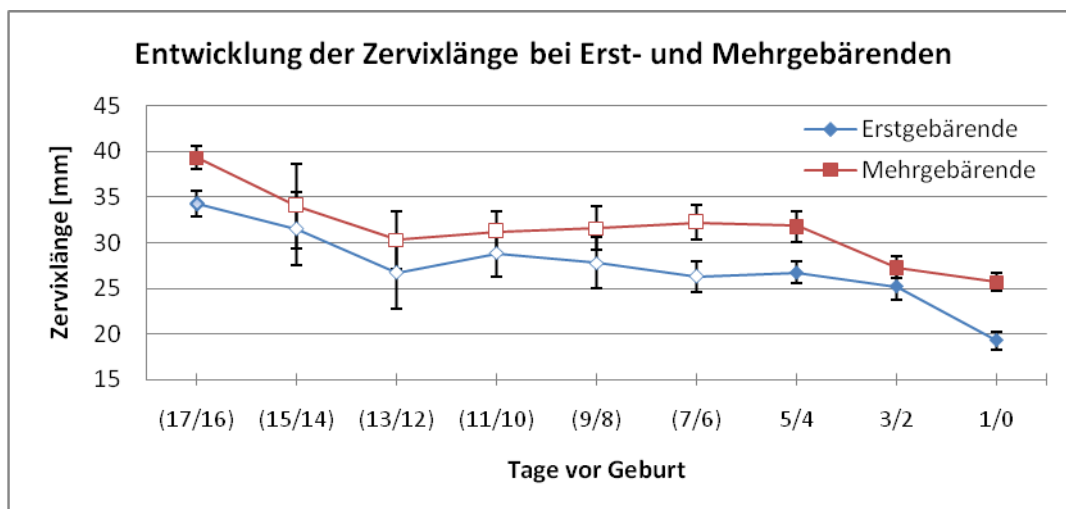


DIAGRAMM 13: ENTWICKLUNG DES TP4Q BEI ERST- UND MEHRGEBÄRENDEN



Die geklammerten Werte kennzeichnen zu kleine Grundgesamtheiten (N<30).

DIAGRAMM 12: ENTWICKLUNG DER ZERVIXLÄNGE BEI ERST- UND MEHRGEBÄRENDEN



Auch hier zeigt sich eine kontinuierliche Abnahme des AFI und TP4Q, sowie eine Verkürzung der Zervixlänge in den Tagen vor dem Entbindungstermin.

Erneut zeigen sich viele Ausreißer, die auch in diesem Fall am ehesten damit zu erklären sind, dass das Patientenkollektiv nicht konstant war.

Insgesamt ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Erst- und Mehrgebärenden.

5. DISKUSSION

5.1. FRAGESTELLUNG 1

Ziel dieser Studie war es, den Einfluss der verschiedenen medizinischen Indikationen in Bezug auf eine erfolgreiche Einleitung mit Prostaglandinen zu erklären.

Die Kaplan-Meier-Kurve der Patienten mit einem frühzeitigen Blasensprung hatte einen höheren prozentualen Anteil an vaginalen Entbindungen und ein kürzeres Intervall bis zur Entbindung als andere Schwangere. Diese Schlussfolgerung stimmte auch, wenn die Kaiserschnittentbindungen in die Analyse mit einbezogen wurden. Diabetes Patientinnen haben einen niedrigeren prozentualen Anteil an vaginalen Entbindungen und ein längeres Intervall bis zur Entbindung als andere, wenn alle Entbindungen berücksichtigt wurden.

Weitere Tests mit einer univariaten Analyse identifizierten den frühzeitigen Blasensprung als eine mögliche erklärende Variable, wohingegen die Diabetes Gruppe nur signifikant war, wenn alle Entbindungen mit einbezogen wurden. Multivariate Analyse offenbarte den frühzeitigen Blasensprung als eine signifikante erklärende Variable für den Erfolg, Diabetes aber nicht.

Also ist der frühzeitige Blasensprung als medizinische Indikation für eine Einleitung eine signifikante erklärende Variable für eine erfolgreiche Einleitung.

Durch die univariate Analyse wurden verschiedene andere mögliche erklärende Variablen identifiziert.

Nach ein- und ausschliessen dieser anderen möglichen erklärenden Variablen in eine multivariate Analyse durch das Cox proportional hazard regression model, wurde der Zervixscore, die Anzahl an Prostaglandin Tabletten, die Anzahl der bisherigen Schwangerschaften und das Schwangerschaftsalter neben

dem frühzeitigen Blasensprung als weitere erklärende Variablen für das Ereignis Geburt und Einleitungsintervall identifiziert.

Der größte Vorteil der multivariaten Analyse war, dass sie den Beitrag für den Erfolg von jeder Variablen einzeln bestimmen kann. Dieser Ansatz wurde bisher nicht betrachtet.

In anderen Publikationen, wie zum Beispiel bei Rozenberg (2), wurde auch eine multivariate Analyse mit dem Cox proportional hazard regression model durchgeführt, um den Bishop-Score als prognostischen Faktor mit der durch Ultraschall gemessenen Zervixlänge in Hinsicht auf den Erfolg für die Einleitung der Geburt zu vergleichen. Rane (6) benutzte das Cox proportional hazard model und logistic regression um den Nutzen von Ultraschall in der Vorhersage für eine erfolgreiche Geburtseinleitung zu beweisen. Andere Arbeiten zu diesem Thema die eine multivariate Analyse benutzen sind uns nicht bekannt.

5.1.1. BESPRECHUNG DER PROGNOSTISCHEN FAKTOREN

Einige der erklärenden Variablen sind auch in anderen Studien als prognostische Faktoren einer erfolgreichen Geburt beschrieben: der Bishop-Score und die Anzahl der Paritäten. In dieser Studie war die Anzahl der verabreichten Prostaglandintabletten ein weiterer unabhängiger Faktor um das Ergebnis zu erklären.

Acht Stunden nach Verabreichung der ersten Vaginaltablette wurde – wenn nötig – eine zweite Tablette appliziert. Das ermöglicht die Prostaglandindosis in Betracht zu ziehen, während die meisten anderen Studien eine einzelne, konstante Prostaglandindosis benutzen. Patienten mit Zunahme der Geburtswehen nach einer Prostaglandintablette haben eine höhere Wahrscheinlichkeit zu entbinden als Patienten die eine zweite Tablette benötigen und spiegelt eine ausreichende biologische Empfindlichkeit der Zervix gegenüber Prostaglandinen wieder. Man könnte annehmen, dass der Zervixscore die

Empfindlichkeit anzeigt, aber die multivariate Analyse identifiziert die Anzahl an Prostaglandintabletten als eine weitere signifikante erklärende Variable neben dem Zervixscore. Eine mögliche Erklärung ist, dass die Anzahl der verabreichten Prostaglandintabletten eher in Relation steht zu der Anzahl der Prostaglandinrezeptoren im Bindegewebe der Zervix.

Die Schwangerschaftswoche beeinflusst den Erfolg der Einleitung. In der Studie von Rane (6) war die Schwangerschaftswoche kein prognostischer Faktor, aber in der Studie von Schneider (9) über die prognostischen Faktoren für eine erfolgreiche Einleitung nach einem vorausgegangenen Kaiserschnitt war die Schwangerschaftsdauer mit entscheidend.

In dieser Studie wurde durch ein- und ausschließen der verschiedenen Variablen klar, dass die Schwangerschaftswoche eine signifikante erklärende Variable ist.

In der Studie von Rane (6) war in manchen Gruppen der Body Mass Index mit einem Wert über 30 eine signifikante Variable für den Erfolg der Einleitung.

In dieser Studie waren der Body Mass Index und das Körpergewicht möglicherweise erklärende Variablen in der univariaten Analyse, aber mit einem relativen Risiko nah an 1. Bei der multivariaten Analyse waren die relativen Risiken im 95% confidence Intervall einbegriffen. Darum waren der Body Mass Index und das Körpergewicht keine signifikanten Variablen für eine erfolgreiche Geburtseinleitung.

Neuere Studien haben sich auch mit der Frage beschäftigt, woran man den klinischen Erfolg einer Geburtseinleitung abschätzen kann. Möglicherweise kann der Nachweis von fetalem Fibronektin ein Hinweis für eine erfolgreiche Geburtseinleitung liefern (43,44). Fibronektin wird bei vorzeitiger Wehentätigkeit aus den Dezidualzellen freigesetzt und kann im Zervikalsekret nachgewiesen werden (45). Dieser Nachweis könnte somit ein günstiger prognostischer Parameter sein für eine erfolgreiche Geburtseinleitung (46).

In anderen Studien wurde das phosphorylierte Insulin-like growth binding protein 1 (phIGFBP-1) beschrieben. Ähnlich wie Fibronektin wird auch phIGFBP-1 unter der Geburt aus den Dezidualzellen freigesetzt (47). Der positive Nachweis im Zervikalsekret könnte also auch einen prädiktiven Wert für die Geburtseinleitung besitzen (48, 49).

Nicht alle erklärenden Variablen sind klare klinische Variablen. Die Anzahl der Schwangerschaften sind unverkennbare Kriterien, aber die Erhebung des Zervixbefundes ist sehr subjektiv. Die Anzahl der verabreichten Prostaglandintabletten scheint eine eindeutige Variable zu sein, aber es bleibt diskussionswürdig ob eine zweite Prostaglandintablette zu geben ist oder nicht.

Ein frühzeitiger Blasensprung ist einfach zu erkennen und daher ein medizinischer Grund für eine Einleitung und eine einfach zu benutzende Variable.

Nur die Studie von Rane (6) analysierte eine vergleichbare Anzahl an Patienten (n=610).

Und schließlich der größte Vorteil war die Verwendung einer multivariaten Analyse anhand eines Cox proportional hazard regression modell.

Des Weiteren vermag die Kenntnis dieser Studie zu helfen, dass sich bei neuen Studien keine Fehler in der Planung einschleichen.

Diese Studie könnte nützlich sein, obwohl sie retrospektiv ist. Unserer Kenntnis nach ist der Einfluss auf die medizinische Indikation für eine Einleitung bisher noch nicht untersucht. Zusätzlich war in dieser Studie ein großes Patientenkollektiv (n=729) eingeschlossen.

5.2. FRAGESTELLUNG 2

Ein zweiter Ansatz dieser Studie lag in der Beobachtung verschiedener prognostischer Faktoren im Verlauf bezogen auf eine natürliche Geburt. Besondere Aufmerksamkeit lag dabei auf der Veränderung der Zervixlänge und der Abnahme des Fruchtwassers bei einer natürlichen Geburt.

Eingeschlossen in diesen zweiten Teil der Arbeit waren nur die Übertragungen, das heißt ab der 40. SSW und darüber.

Dieser Teil der Arbeit sollte überprüfen, ob es für Ärzte und Geburtshelfer bei Schwangerschaftsübertragungen Entscheidungshilfen für das weitere Prozedere gibt. Die Frage war, ob es nicht-invasive Untersuchungsmethoden gibt, die hinreichend Auskunft geben, ob das spontane Einsetzen der Wehen unmittelbar bevorsteht oder dass eine Einleitung begonnen werden soll.

Ziel der Geburtseinleitung bei der Terminüberschreitung ist die Vermeidung von Komplikationen für Mutter und Kind. Die Übertragung ist belastet durch eine 1,5 bis 3fach höhere Makrosomie und eine etwa 2,5fach höhere Dysmaturitätsrate, ein 2,5fach höheres Vorkommen einer Mekoniumaspiration, einer doppelt so hohen Frequenz an Schulterdystokien und nicht zuletzt einer 1,5 bis 1,8fach höheren perinatalen Mortalität im Vergleich zur Termingeburt (18).

Das Management der Übertragung bewegt sich zwischen einem aktiven Vorgehen mit Geburtseinleitung und einer zuwartenden Haltung mit Überwachung des Fetus. Die Metaanalyse von 18 prospektiv randomisierten Studien zeigt, dass durch eine generelle Einleitung nach 41 Wochen die perinatale Mortalität gesenkt werden kann (27).

In unserer prospektiven Studie zeigte sich, dass die Abnahme des Fruchtwassers, unabhängig von der Methode, nicht signifikant war. Ursächlich scheint es daran zu liegen, dass das Patientenkollektiv durch den Anteil an spontanen Entbindungen nicht konstant war. Zusätzlich sind Messungenauigkeiten nicht völlig auszuschließen.

Das Fruchtwasser weist in Relation zum fetalen Volumen in der 24. SSW sein maximales Volumen auf. Dieses bleibt bis zur 37.SSW in etwa konstant. Danach nimmt die Fruchtwassermenge fortlaufend bis zum Termin ab, und zwar um ca. 33% pro Woche. Diese Volumenreduktion geht mit einer Abnahme der

Kindsbewegungen und einer Zunahme des Risikos von Nabelschnurkompressionen einher. Mittels Ultraschall kann die Fruchtwassermenge durch verschiedene Methoden gemessen werden. Die zwei am häufigsten verwendeten Methoden sind der Fruchtwasser-Index und die Ausmessung des größten Fruchtwasser-Depots. Bei beiden Methoden muss darauf geachtet werden, dass Nabelschnurkonvolute oder kleine fetale Teile in den Fruchtwasserdepots nicht enthalten sind. Nach dem Termin definiert sich die Oligohydramnie im US entweder als größtes vertikales Fruchtwasser-Depot < 3 cm oder als Fruchtwasserindex < 5 cm. (DGGG).

Die Abnahme der Zervixlänge ist dagegen eine signifikante Messgröße. Da aber die Abnahme der Zervixlänge zu Beginn am deutlichsten messbar ist, ist diese Variable vorhanden, aber leider ohne therapeutische Konsequenz. Es findet zwar eine Reifung der Zervix statt, aber die entscheidende Verkürzung wird erst durch die Wehen ausgelöst und ist somit keine sinnvolle Entscheidungshilfe in den Tagen vor der Geburt.

Somit können diese nicht-invasiven Messmethoden zwar einen Hinweis auf den Zustand von Mutter und Kind geben, aber aufgrund der starken Schwankungen der Messungen sind die erhobenen Daten nicht signifikant. Daher kann anhand der sonographisch erhobenen Fruchtwassermengen keine Entscheidung zur Einleitung getroffen werden.

Die deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) hat zum Vorgehen bei Terminüberschreitung und Übertragung Leitlinien erstellt. In diesen Leitlinien sind die Risiken von Mutter und Kind ebenso berücksichtigt worden, wie das Selbstbestimmungsrecht der Schwangeren. Die aktuellen Empfehlungen zur Diagnostik bei Übertragung empfehlen das CTG ohne Zusatzindikationen erst ab 41+0 (42). Es lässt auf den aktuellen Zustand des Feten rückschließen und erfolgt ohne Wehenbelastung (Ruhen-CTG=non-stress-test).

In der Literatur herrscht Uneinigkeit darüber, welcher der beiden Parameter bei der Terminüberschreitung der bessere Surrogatparameter hinsichtlich schlechtem kindlichen Outcome (fetal distress, Asphyxie, Mekoniumaspiration, $\text{pH} < 7,00$) ist (30).

Aktuell wird der Einsatz der Dopplersonographie zur Überwachung von Schwangerschaften nach dem errechneten Termin diskutiert. Laut Zimmermann (1995) hat eine Screeninguntersuchung der Umbilicalarterie (UA) in Terminnähe bei risikoarmer Einlingsschwangerschaft und Terminüberschreitung keinen Einfluss auf das perinatale Outcome (31).

Ein weiterer Parameter, die cerebroplacental ratio ($\text{CPR} = \text{MCA}/\text{UA}$), wird als zusätzlicher Prädiktor für den Zustand des Feten diskutiert. Auch hier gibt es kontroverse Meinungen. Einzelne Autoren wie z.B. H.Lam und M.Palacio sprechen sich gegen den Einsatz aus (32). Andere Autoren sehen eine additive Bedeutung der Dopplersonographie für das geburtshilfliche Management der Terminüberschreitung (33).

In dem ständigen Bemühen die Überwachungsmethoden zu verbessern wurden auch aufwendigere Methoden geprüft, wie z.B. ein computerisiertes CTG oder ein biophysikalisches Profil. Dabei zeigten Studien von Alfirevic und Crowley, dass diese Methoden zu mehr Interventionen führen können, ohne dass sie die Sicherheit des Feten erhöhen (34).

Fazit

In dieser retrospektiven Studie über das Thema Übertragung war es anhand von nicht-invasiv messbarer Variablen nicht möglich, eine Schlussfolgerung über den genauen Zeitpunkt der Geburt zu ziehen.

Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe hat sich in ihren aktuellen Leitlinien darauf festgelegt, eine Einleitung ab der 41+0 SSW zu empfehlen (40,41). Sie bezieht sich auf neue aktuelle Metaanalysen (Gülmezoglu 2006, Sanchez-Ramos 2003) welche zeigen, dass sich mit der Einleitung

ab 41+0 SSW die perinatale Mortalität signifikant verringert (RR 0.3;(95%CI)0.09-0.99) und das Risiko für ein Mekoniumaspirationssyndrom signifikant verringert ist (RR 0.29;(95%CI)0.12 to 0.68) (39).

6. TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

6.1. TABELLEN

Tabelle 1:	Entwicklung des Oxytocins (25)	4
Tabelle 2:	Entwicklung der Prostaglandine (25).....	6
Tabelle 3:	Übersicht PG und PG-Derivate	15
Tabelle 4:	Zervixscore nach Westin.....	22
Tabelle 5:	Merkmale aller 729 untersuchten Patientinnen und der einzelnen Gruppen	31
Tabelle 6:	Überblick über die Zeit bis zur Geburt für die verschiedenen Patientengruppen.....	35
Tabelle 7:	Signifikante Faktoren aus der Uni- und multivariate Analyse	36
Tabelle 8:	Nicht signifikante Faktoren aus der Uni- und multivariate Analyse.....	36

6.2. ABBILDUNGEN

Abbildung 1:	AFI und TP4Q	27
Abbildung 2:	Messung der Zervixlänge	28
Abbildung 3:	Flussdiagramm der Patientenauswahl.....	30

7. DIAGRAMME

Diagramm 1: Kaplan-Meier Kurve mit dem Anteil der Geburten aller 729 Fälle	31
Diagramm 2: Kaplan-Meier Kurve mit dem Anteil der Geburten bei Patienten mit frühzeitigem Blasensprung	32
Diagramm 3: Kaplan-Meier Kurve mit dem Anteil der Geburten bei Patienten mit Übertragung	32
Diagramm 4: Kaplan-Meier Kurve mit dem Anteil der Geburten bei Patienten mit auffälligem fetalen Monitoring (+), Hypertonie (●) und diabetes (□).....	33
Diagramm 5: Kaplan-Meier Kurve mit dem Anteil der vaginalen ENTBINDUNGEN bei Patienten auffälligem fetalen Monitoring (+), Hypertonie (●) und diabetes (□)	33
Diagramm 6: Entwicklung des Amniotic Fluid Index (AFI) vor der Entbindung.....	37
Diagramm 7: Entwicklung des AFI vor der Entbindung (Gegenprobe)	38
Diagramm 8: Entwicklung des TP4Q.....	39
Diagramm 9: Entwicklung der Zervixlänge	39
Diagramm 10: Entwicklung der Zervixlänge (Gegenprobe)	40
Diagramm 11: Entwicklung des AFI bei Erst- und MehrgebÄrenden	41
Diagramm 12: Entwicklung der Zervixlänge bei Erst- und MehrgebÄrenden	42

8. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Keirse MJNC, Chalmers I Methods for inducing labour. In :Effective care in pregnancy and childbirth (eds: Keirse MJNC, Chalmers I, Enkin M; Oxford University Press, 1989)
- (2) Rozenberg P, Chevret S, Chastang C, Ville Y. Comparison of digital and ultrasonographic examination of the Zervix in predicting time interval from induction to delivery in women with low Bishop-Score. Brit J Obstet Gynecol 2005; 112:192-6.
- (3) Reis FM, Gervasi MT, Flora P, Bracalente G, Fadalti M, Severi FM, Petraglia F. Prediction of successful induction of labor at term: role of clinical history, digital examination , ultrasound assessment of the Zervix, and fetal fibronectin assay. Am J Obstet Gynecol 2003; 189:1361-7.
- (4) Williams MC, Krammer J, O'Brien WF. The value of the cervical score in predicting successful outcome of labor induction. Obstet Gynecol 1997; 90:784-9.
- (5) Chandra S, Crane JMG, Hutchens D, Young DC. Transvaginal ultrasound and digital examination in predicting successful labor induction. Obstet Gynecol 2001; 98:2-6.
- (6) Rane SM, Pandis GK, Guirgis RR, Higgins B, Nicolaides KH. Pre-induction sonographic measurement of cervical length in prolonged pregnancy: the effect of parity in the prediction of induction-to delivery interval. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 22:40-44.
- (7) Westin B. Gravidogram of antenatal care . Zentralbl Gynecol 1980;102:257-271.
- (8) Katz MH. Multivariable analysis: a primer for readers of medical research. Am Intern Med 2003;138:644-650.
- (9) Schneider A, Eiermann W, Pfeiffer U, Hepp H. Prognostic factors in the indication of labor induction after previous delivery by cesarean section. Zentralbl Gynakol 1988;110:1086-91.
- (10) Grünberger W. und Husslein P. Geburtseinleitung durch lokale PG-Gabe, Archives of gynecology and Obstetrics, 1980,229:3,245-251
- (11) Rath W., Somville T. Prostaglandine in der Geburtshilfe und Gynäkologie, 1994, 2.Auflage

-
- (12) Husslein P. Prostaglandine zur Geburtseinleitung: Gel oder Tablette, Gynäkologe, 1996, 29;194-199
 - (13) Schneider H., Husslein P. Schneider K.T.M. Die Geburtshilfe, 2.Auflage, 2004
 - (14) W.Rath, W.Heyl Probleme der prostaglandininduzierten Geburtseinleitung – Ist das Prostaglandin-E2-Vaginalgel eine neue Alternative?, Geburts- und Frauenheilkunde 56 (1996) 536-541
 - (15) K.Goeschen Behandlung mit Prostaglandinen in Geburtshilfe und Gynäkologie, Wie sollten PG zur Geburtseinleitung verwendet werden? Gynäkologe, 1994,2-29
 - (16) W.Graumann, 2004, Human anatomy, Mikroanatomie, 6.2.2.
 - (17) Reisenberger, K. Husslein, P., Der vorzeitige Blasensprung am Termin in: Schneider, H. Husslein, P. Schneider, K.T.M. Geburtshilfe, 2000 677-683
 - (18) Wischnik und Rath, Indikationen zur Geburtseinleitung unter besonderer Berücksichtigung der Prostaglandine in: Rath, W. „Fortschritte in der medikamentösen Geburtseinleitung“ (1996) 2:47-61
 - (19) Schneider H 2004 Übertragung , „Antepartale Überwachung“ in: Schneider H, Husslein P, Schneiter KTM Die Geburtshilfe, 2. Auflage Springer Berlin 675-686, 539-567
 - (20) Phelan et al, 1987 Amniotic fluid volume assessment with the 4-quadrant technique at 36 to 42 weeks gestation. J. Reprod Med 32:540
 - (21) Campbell S et al, 1993 Ultrasound in obstetrics and gynecology, vol. 1. Little and Brown, Boston, pp 305-310
 - (22) Ciblis LA, Votta R, 1993 Clinical significance of fetal heart rate platens during labor IX; prolonged pregnancy. J Perinat Med 21:107-116
 - (23) Crowley P et al, 1984 The value of ultrasound measurement of amniotic fluid volume in the management of prolonged pregnancies. Br J Obstet Gynecol 84:856-860
 - (24) Thiery M, Induction of labour with Prostaglandin E₂ tablets, 1975
 - (25) Schramek, 1996 Die medikamentöse Geburtseinleitung mit Prostaglandinen
 - (26) Loh A, Simon D, Niebling W, Härter M 2005 Patientenbeteiligung bei medizinischen Entscheidungen Zentralblatt für allgemeine Medizin 81: 555-560

-
- (27) Oleson AW, Westergaard JG, Oleson J. Perinatal and maternal complications related to postterm delivery: A national register-based study, 1978-1993. *Am J Gynecol Obstet*
 - (28) Alfievic Z et al. A randomized comparison between amniotic fluid index and maximum poll depth in the monitorin of post-term pregnancy. *BJOG* 1997;104:207-11
 - (29) Divon MY et al. Longitudinal measurement of amniotic fluid index in postterm pregnancies and ist association with fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:142-6
 - (30) Morris JM et al. The usefulness of ultrasound assessment of amniotic fluid in predicting adverse outcome in prolonged pregnancy: a prospective blinded observational study. *BJOG* 2003;110:989-94
 - (31) Zimmermann P, Alback T, Kokinen J, Vaalamo P, Tulmala R, Ranta T. Doppler flow velocimetry of the umbilical artery, uteroplacental arteries and fetal middle cerebral artery in prolonged pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5(3):189-197
 - (32) Lam H et al. The use of fetal Doppler vereplacental blood flow and amniotic fluid volume measurement in the surveillance of postdated pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:844-8
 - (33) Palacio M et al. Reference ranges for umbilical and middle cerebral artery pulsatility and cerebroplacental ratio in prolonged pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:647-53
 - (34) Kaisenberg von CS, Schneider KTM. Dopplersonographie am Termin und bei Übertragung. In Steiner, Schneider KTM Hrsg. 2. Auflage Springer Verlag, Berlin Heidelberg 2008:127-131
 - (35) Alfievic Z et al. A randomised controlled trial of simple compared with complex antenatal fetal monitorin after 42 weeks of gestation. *BJOG* 1995;102:638-43
 - (36) Crowley P. Interventions for preventing or improving the outcome of delivery at or beyond term (Cochrane Review). The Cochrane Library Issue 4, 2003; Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd
 - (37) Sanchez-Ramos L et al. Labor induction versus expectant management for postterm pregnancy: a systematic review with meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2003;101:1312-8

-
- (38) ACOG. Management of postterm pregnancy. ACOG Practice Bulletin No.55. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2004;104:639-46
- (39) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Induction of labour. Clinical Guideline July 2008. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. RCOG Press London 2008
- (40) Leitlinie DGGG: Anwendung des CTG während der Schwangerschaft und Geburt. AWMF-Register Nr.015/036 (Leitliniensammlung der DGGG)2006
- (41) Ahner R, Egarter C, Kiss H, Heinzl K, Zeillinger R, Schatten C, Dormeier A, Husslein P, Fetal fibronectin as a selection criterion for induction of term labor. Am.J.Obstet Gynecol 1995;173:1513-1517
- (42) Garite T, Casal D, Garcia-Alonso A, Kreaden U, Jimenez G, Ayala J, Reimbold T, Fetal fibronectin: A new tool for the prediction of successful induction of labor. Am J Obstet Gynecol 1996;175:1516-1521
- (43) Lockwood C, Senyei A, Dische M, Casal D, Shah K, Thung S, Jones L, Deligdisch L, Garite T, Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. N.Engl.J.Med.1991;325:669
- (44) Ojutiku D, Jones G, Bewley S, Quantitative foetal fibronctin as a predictor of successful induction of labour in post-date pregnancies. Eur.J.Obstet Gynecol Reprod.Biol.2002;101:143-146
- (45) Kiss H, Ahner R, Hohlagschwandtner M, Leitich H, Husslein P. Fetal fibronctin as a predictor of term labor: a literature review. Acta Obstet Gynecol Scand . 2000;79:3-7
- (46) Kekki M, Kurki T, Karkkainen T, Hiilesmaa V, Paavonen J, Rutanen R, Insulin-like growth factor-binding protein-1 in cervical secretion as a predictor of preterm delivery: Acta Obstet Gynecol Scand: 2001;80:546-551
- (47) Nuutila M, Hiilesmaa V, Karkkainen T, Ylikorkala O, Rutanen E, Phosphorylated isoforms of insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervix as a predictor of cervical ripeness. Obstet Gynecol 1999;94:243-249

9. ERKLÄRUNG

Ich erkläre:

„Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

Leverkusen, 15.08.2010

Ines Norhausen

10. DANKSAGUNG

Ich danke meinen Eltern, Hagen und meiner kleinen Tochter Helene, die mich immer unterstützt und an mich geglaubt haben!

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**